

Die histologische Typisierung maligner
Hautmelanome, untersucht an 262 Fällen
der Jahre 1967 - 1978 in Erlangen

von
Hans-Peter Sinn
aus
Erlangen

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

Die histologische Typisierung maligner
Hautmelanome, untersucht an 262 Fällen
der Jahre 1967 - 1978 in Erlangen

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Peter Sinn
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. F. Weidner
Korreferent: Prof. Dr. O.P. Hornstein
Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	2
2. <u>Material und Methode</u>	5
2.1 Patientengut	5
2.2 Histologisches Ausgangsmaterial	7
2.3 Statistische Verarbeitung	8
2.4 Nomenklatur	12
2.5 Definition der histologischen Kriterien	13
2.5.1 Beschaffenheit der Epidermis	13
2.5.2 Beschaffenheit des Tumors	15
2.5.3 Begleitende dermale Veränderungen	17
2.5.4 Entzündungsreaktion	18
2.5.5 Eindringtiefe des Tumors	19
2.5.6 Dysplastische Übergangszone	19
2.5.7 Histologische Typdiagnose	20
3. <u>Ergebnisse</u>	22
3.1 Ermittlung des definitiven Melanomtyps	22
3.2 Analyse der histologischen Kriterien	29
3.2.1 Beschaffenheit der Epidermis	29
3.2.2 Beschaffenheit des Tumors	32
3.2.3 Begleitende dermale Veränderungen	37
3.2.4 Entzündungsreaktion	39
3.2.5 Eindringtiefe des Tumors	43
3.3 Validität der histologischen Kriterien für die Typdiagnose	45
4. <u>Diskussion</u>	46
4.1 Beschaffenheit der Epidermis	46
4.2 Beschaffenheit des Tumors	49
4.3 Begleitende dermale Veränderungen	52
4.4 Entzündungsreaktion	54
4.5 Invasionstiefe des Tumors	56
4.6 Validität der histologischen Kriterien für die Typdiagnose	58
5. <u>Zusammenfassung</u>	60
6. <u>Anhang</u>	63
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	65

1. Einleitung

Die Geschichte der Klassifikationsversuche beim malignen Melanom gründet sich auf morphologische, ätiopathologische und histogenetische Theorien. Viele dieser an sich veralteten Klassifikationen sind wegen ihrer unterschiedlichen Blickwinkel sehr interessant.

Schon 1776 erwähnt Plenck in seiner "Doctrina de morbis cutaneis" eine Form der Muttermaler, die er als Naevus malignus bezeichnet. Johannes Müller bezeichnet 1834 die pigmentierten malignen Geschwülste als Carcinoma melanodes und 1837 gebraucht Carswell erstmals die Bezeichnung Melanom (62). Eine erste Klassifikation der Melanome stellt Virchow 1864 (76) auf: Er unterscheidet einfache Melanome, Melanosarkome und Melanocarcinome. Übergänge zwischen den Melanosarkomen und den Melanocarcinomen ordnet Virchow als Carcinosarkome ein. Noch vor der Klärung der Histogenese der Melanozyten klassifiziert Dubreuilh (23) die Melanome in einer noch heute gültigen Weise in drei ätiopathogenetische Typen: malignes Melanom auf einem Nävus; malignes Melanom auf einer melanotischen Präcancerose, die im Gegensatz zum Nävus eine erworbene Affektion darstelle; malignes Melanom auf unveränderter Haut (mélanome d'embleé). Ebenso klassifiziert Miescher (1933) die Melanome. Eine "beträchtliche, noch heute nachwirkende Verwirrung" (34) stiftete die von Allen u. Spitz (1) vertretene These, alle Melanome entstünden aus "aktivierten" Grenzflächennävi. Sie teilen die Melanome ein in "superficial melanocarcinoma" und "deep melanocarcinoma", ohne jedoch die Eindringtiefe näher zu definieren. Eine weitere umstrittene Klassifikation gibt Mishima (64) 1967 aufgrund ultrastruktureller Untersuchungen an: er unterscheidet zwischen einem malignen Melanozytom, welches über einer Präcancerose (Melanosis circumscripta praeblastomatosa) aus epidermalen Melanozyten entsteht, und einem malignen Nävozytom, das sich aus einem Grenzflächen-nävus entwickelt und eine größere maligne Potenz als das Melanozytom besitzt. Strenggenommen ist diese Klassifikation nur eine Modifikation der Dubreuilh'schen Einteilung.

Clark (14) gibt 1969 die heute am weitesten verbreitete Klassifikation an. Er unterscheidet:

- das LMM (Lentigo maligna Melanom), welches auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa (oder Lentigo maligna) entsteht. Clark grenzt die Lentigo maligna in einer zweiten Publikation (15) sehr scharf von einer zweiten melanotischen Präcancerose, der pagetoiden Prämelanose, ab, woraus der zweite, häufigste Melanomtyp entsteht,
- das SSM (Superficial spreading Melanom). Für die Diagnose eines SSM ist es entscheidend, daß neben der infiltrierenden Komponente die pagetoide Prämelanose noch nachweisbar ist; hingegen beim
- NM (nodulärem Melanom) ist keine radiale Wachstumszone über 3 Retezapfen hinweg nachweisbar.

Später (16) grenzt Clark von diesen drei Haupttypen noch weitere, seltener vorkommende Melanomtypen ab: volar-subunguales Melanom, MM aus einem behaarten Riesennävus, MM auf der Mund-, Vaginal- und Analschleimhaut, okkultes MM (ohne nachgewiesenen Primärtumor), MM aus blauem Nävus, MM in einem visceralen Organ, andere MM (MM bei Kindern, MM aus dermalen Nävi).

Diese Bostoner Klassifikation hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt. Eine modifizierte Klassifikation, die sogenannte Sidney-Klassifikation (59) konnte sich nicht durchsetzen. Ebenfalls nicht etabliert hat sich der Vorschlag der WHO (72), SSM und LMM als "Malignant melanoma arising in praecancerous melanosis, including Hutchinson's melanotic freckle" zusammenzufassen und dem NM gegenüberzustellen, das hier einfach als "Malignant melanoma" bezeichnet wird.

Seit Bestehen der Bostoner Klassifikation wird immer wieder berichtet, daß in relativ vielen Fällen Melanome mit einer intraepidermalen Übergangszone nicht eindeutig dem SSM oder dem LMM zugeordnet werden können und gewissermaßen histologisch zwischen beiden Typen stehen. In einer weiteren Anzahl von Fällen differiert die klinische Typdiagnose von der

histologischen, da die Bostoner Melanomtypen sowohl klinisch als auch histologisch definiert sind. Besonders häufig wird klinisch SSM und histologisch für den gleichen Tumor LMM diagnostiziert.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, die skizzierten Schwierigkeiten mit der Klassifikation anhand des Patientengutes des Erlanger Registers maligner Melanome im Erlanger Krebsregister für die Patienten der Jahre 1967-1978 kritisch zu überprüfen. Im Vergleich mit der unabhängig von dieser Arbeit gefällten klinischen Typdiagnose wird in dieser Arbeit versucht, für die gleichen Fälle die gefällte histologische Typdiagnose auf ihre Relevanz zu überprüfen. Dies erfolgt durch standardisierte Datenerfassung aller für die Typdiagnose relevanten Kriterien sowie vieler weiterer histologischer Parameter. Es wird überprüft, ob in histologischen Zweifelsfällen solche Parameter, wie z.B. Akanthose, zur Typdiagnose herangezogen werden können. Im Vergleich mit der klinischen Typdiagnose wird überprüft, welche Diagnose im Falle einer Diskrepanz relevanter ist. Aus diesen Einzelfallentscheidungen werden Regeln für die Stellung einer synoptischen Typdiagnose abgeleitet und die Relevanz der histologischen Diagnose diskutiert.

Die erfaßten histologischen Kriterien werden nicht nur im Hinblick auf die Typdiagnose analysiert, sondern auch auf gegenseitige Abhängigkeiten und auf ihre prognostische Bedeutung überprüft.

Im Hinblick auf die außerordentlich große Variabilität maligner Melanome und die noch nicht eindeutig geklärte Histogenese ist der Versuch einer Typisierung der Melanome und ihrer histologischen Einzelkriterien besonders schwierig. Miescher schreibt: "Morphologisch auffallend und fast einzig dastehend ist ein geradezu phantastischer Polymorphismus der Zellformen und der Gewebsstrukturen, nicht selten in ein und demselben Tumor, wodurch jedes nach orthodoxen morphologischen Kriterien orientierte Einteilungsprinzip von vornherein illusorisch wird." (62)

2. Material und Methode

2.1 Patientengut

Diese Untersuchung stützt sich auf eine detaillierte histologische Analyse von 262 primären malignen Melanomen der Haut der Patienten im Krebsregister. In diesem Register sind alle Patienten erfaßt, die wegen eines histologisch gesicherten primären malignen Melanoms (Mikrostadium 2 und größer), oder wegen histologisch gesicherter Melanommetastasen sich im Jahre 1967 oder später in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen oder in der Chirurgischen Universitätsklinik in Behandlung befanden. Ausgeschlossen sind die Patienten, bei denen der Primärtumor okulär, an den inneren Schleimhäuten oder dem Genitale lokalisiert war.

Von den 497 Patienten, die in das Register maligner Melanome bis Ende 1978 aufgenommen wurden, wurden diejenigen Fälle ausgewählt, bei denen ein histologisches Präparat und ein Farbdiapositiv (bzw. eine ausreichende makroskopische Beschreibung) des Primärtumors zur Verfügung standen.

Die meisten Patienten wurden nach der Diagnosestellung gemäß dem Erlanger Therapieschema (73-75) einer Erstbehandlung zugeführt. Die Exzision mit weitem Sicherheitsabstand erfolgt unmittelbar im Anschluß an eine einzeitige Vorbestrahlung (6000-8000 rad Dermopan). Der Primärtumor wird im Regelfall sowohl in der Abteilung für klinische Pathologie der Chirurgischen Universitätsklinik, als auch in der Dermatologischen Universitätsklinik histopathologisch untersucht. Dabei werden prinzipiell Stufenschnitte des Primärtumors angefertigt.

Für die Relevanz der statistischen Untersuchung ist es wesentlich, daß das Patientengut hinsichtlich Alter, Lokalisation, Geschlecht, Stadium des Tumors, Art der Therapie und Umfang der Nachbeobachtung nicht selektioniert ist. Für das untersuchte Krankengut von 262 Fällen entspricht die

prozentuale Verteilung dieser Parameter der aller 497 in dem Untersuchungszeitraum aufgenommenen Patienten mit malignem Melanom, mit zwei Einschränkungen:

1. Durch den Ausschluß der Fälle, bei denen kein histologisches Präparat des Primärtumors zur Verfügung stand, entfielen alle jene prognostisch ungünstigen Fälle, welche auswärts vorbehandelt wurden und mit Metastasen eines Melanoms nach Erlangen kamen, sowie Fälle von okkultem primärem Melanom.
2. In dem gesamten Krankengut sind mit 15,9 % um ca. 5 % zu wenige Patienten mit Kopf- und Halsmelanomen enthalten. Diese wurden häufig an anderen Kliniken als der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen operiert. Dadurch verringert sich der Prozentsatz der prognostisch günstigen oberflächlichen Melanome sowie der Lentigo-maligna Melanome.

Die zahlenmäßige Verteilung der Parameter Lokalisation, Alter und Geschlecht, und deren Relation zum Melanomtyp und zur Prognose sind in den Tabellen 1 bis 5 des Anhangs aufgeführt.

2.2 Histologisches Ausgangsmaterial

Für die Aussagekraft statistischer Untersuchungen ist es entscheidend, wie das Ausgangsmaterial beschaffen ist, auf das sich die Erhebung stützt. Im Falle der Untersuchung histologischer Schnitte vom malignen Melanom wurde auf folgende Punkte besonders geachtet:

- die Randzonen des Tumors mußten nach beiden Seiten in ausreichender Länge beurteilbar sein. Andernfalls konnte die histogenetische Typdiagnose nach Clark nicht gestellt werden;
- auch zur Tiefe hin muß der Tumor von gesundem Gewebe in ausreichender Menge begrenzt sein, um die Invasions-tiefe bestimmen zu können;
- routinemäßig angefertigte Stufenschnitte helfen, die größte Tumordicke und kleinere präblastomatöse Randzonen korrekt zu erfassen;
- die Epidermis über dem Tumor soll möglichst intakt bleiben. Bei vollständig abradierter Epidermis kann die Entscheidung, ob ein primäres malignes Melanom vorliegt, nicht getroffen werden.

In den allermeisten untersuchten Fällen waren diese Forderungen erfüllt. Histologische Schnitte, die dem letzten Punkt nicht genügten, oder deren technische Qualität allgemein zu schlecht war, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Fälle, in denen nur das eine oder andere Kriterium nicht zu bestimmen war, wurden für das jeweilige Kriterium als "ohne Angabe" eingestuft. Es verblieben 262 Fälle.

2.3 Statistische Verarbeitung

Die Erfassung der morphologischen Parameter erfolgte mit einem standardisierten Erhebungsbogen, auf dem die interessierenden Einzelkriterien numerisch verschlüsselt dokumentiert wurden. Dieser Erhebungsbogen wurde zunächst mit wenigen Fällen auf seine Anwendbarkeit getestet und mehrfach abgeändert. Der endgültige Erhebungsbogen (Abb. 1) wurde nachträglich noch um die Positionen 59 und 60 erweitert, die Informationen über präblastomatoöse Haarfollikel-epithel und Pigment im Stratum corneum der Epidermis aufnahmen.

Kühnl-Petzoldt (44) weist darauf hin, daß die Verschlüsselung histologischer Daten beim Melanom problematisch sein kann. Die Auswahl geeigneter Kriterien und die Festlegung exakt definierter Schlüssel ist ein wichtiger Schritt. Die Anwendung "harter" statistischer Testverfahren auf allzu "weiche" Daten ist nicht möglich.

Aus diesem Grund wurden möglichst exakt definierbare Kriterien verwendet. Die Bewertung der histologischen Schnitte erfolgte unter Zuhilfenahme der alten Befundberichte und in gemeinsamen Untersuchungen des Autors mit Herrn Prof. Dr. Weidner. Zur nachträglichen Validisierung der Daten erfolgte eine extensive automatisierte Datenprüfung (siehe unten).

Parallel, aber völlig unabhängig von dieser Untersuchung, wurden die klinischen Daten der gleichen Fälle von Oberndorfer (65) auf einem separaten Erhebungsbogen erfaßt. Beide Erhebungen wurden gemeinsam verlocht, lochgeprüft und ins Register maligner Melanome des im Entstehen begriffenen Erlanger Krebsregisters maschinell einsortiert. Vor Beginn der Auswertung wurden die Daten mit EKIP (= Erlanger Krebsregister interaktives Programmsystem) auf formale Fehler (nicht definierte Schlüssel) und Plausibilitätsfehler (nicht zueinanderpassende Variablen) geprüft und mit einem EDITOR-System entsprechend berichtigt.

Vor der Auswertung wurde der Melanomtyp aus Klinik und Histologie synoptisch ermittelt (Kapitel 3.1). Zur Auswertung wurden alle Variablen mit EKIP gegeneinander ausgezählt, um Abhängigkeiten der Kriterien voreinander und Beziehungen der Kriterien zur Typdiagnose nach Clark aufzudecken. Vermutete Abhängigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz getestet. Als signifikant wurde eine Überschreitung des 95 %-Vertrauensintervalls angesehen.

Ergänzend dazu wurden für die ermittelten Kriterien die kumulierten 5-Jahresüberlebensraten errechnet. Diese Berechnung erfolgte ebenfalls mit EKIP unter Zuhilfenahme der im Register maligner Melanome gespeicherten Nachbeobachtungsdaten. Gemäß den Empfehlungen der UICC wurde die life-table-Methode (actuarial method) nach Bergson und Gage (7) bzw. nach Cutler und Ederer (19) angewandt. Um das altersabhängige Sterberisiko der Normalbevölkerung zu eliminieren, werden die Raten automatisch alterskorrigiert. Zu diesen alterskorrigierten 5-Jahresüberlebensraten (adjusted rates, UICC) wird die doppelte Standardabweichung ($\pm 2s$) angegeben, die einem 95%-Vertrauensintervall entspricht. Der Vergleich der Überlebensraten erfolgt mit dem z-Test.

Zur Beurteilung der Validität der histologischen Typdiagnose nach Clark und der histologischen Kriterien für die endgültige Typdiagnose werden Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit errechnet. Die Berechnung basiert auf einer Vierfeldertafel für ein diagnostisches Kriterium und die endgültige Diagnose. Im Falle der Beurteilung der histologischen Typdiagnose wird diese als diagnostisches Kriterium angesehen.

	Diagnose richtig	Diagnose falsch
Kriterium positiv	RP	FP
Kriterium negativ	FN	RN
RP = richtigpositiv FP = falschpositiv RN = richtignegativ FN = falschnegativ		

Es gilt nun:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FN}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FP}}$$

$$\text{Genauigkeit} = \frac{\text{RP} + \text{RN}}{\text{RP} + \text{RN} + \text{FP} + \text{FN}}$$

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität siehe auch Werner et al. (78).

REGISTER MALIGNER MELANOME - SONDERUNTERSUCHUNG

(HISTOLOGISCHER TEIL) Name : _____ Registernummer : _____

Histo-Mr. (Häutkl.): _____ Histo-Mr. (Chir.): _____ Histo-Mr. (Path.): _____

Intraepidermale Übergangszone 0 - keine Übergangszone 1 - ja, beidseits pagetoid 2 - ja, einseitig pagetoid 3 - ja, beidseits Dubreuilh 4 - ja, einseitig Dubreuilh 6 - 2+4 9 - o.A. 43 ☐

Zelltypen in der Randzone 0 - entfällt 1 - pagetoid einzeln 2 - pagetoid in Nestern 3 - spindelig 4 - spindelig und pagetoid + 4 - intraepidermal aufsteigend 9 - ohne Angabe 44 ☐

Akanthose 0 - keine Akanthose 1 - zapfige bis blockartige Akanthose 2 - leistenförmige bis reticuläre Akanthose 3 - 1 + 2 9 - ohne Angabe 45 ☐

Atrophie der Epidermis 0 - keine Atrophie 1 - Atrophie im Randbereich 2 - Druckatrophie 3 - 1 + 2 9 - ohne Angabe 46 ☐

Verruköse Papillomatose 1 - nein 2 - ja 9 - ohne Angabe 47 ☐

Oberfläche 1 - glatt 2 - verrukös 3 - polypoid-exophytisch + 4 - erodiert oder ulzeriert 9 - o.A. 48 ☐

Tumor-Zelltypen 0 - Überwiegend Glibeizellen 1 - Überwiegend Spindelzellen 2 - gemischt spindel- und glibeizellig 3 - überwiegend polygonale Zellen + 4 - mit Blaszellen 9 - o.A. 49 ☐

Tumor-Architektur 1 - kompakt 2 - dicht alveolär 3 - verstreut alveolär 4 - verstreut 5 - fasciculär 9 - ohne Angabe 50 ☐

Entzündungsreaktion 1 - schwach, fokal 2 - schwach, diffus 3 - mittel bis stark, fokal 4 - stark, bandförmig oder diffus 9 - ohne Angabe 51 ☐

Entzündungszellen 1 - keine Plasmazellen 2 - mit wenig Plasmazellen 3 - mit viel Plasmazellen + 4 - mit zahlreichen Granulozyten 9 - ohne Angabe 52 ☐

Veränderungen in der Dermis 0 - keine auffälligen Stromaveränderungen 1 - Cutisödem 2 - auffällige Vermehrung von Gefäßen 3 - 1+2 4 - Dilatation von Gefäßen 5 - 1+4 6 - 2+4 7 - 1+2+4 9 - ohne Angabe 53 ☐

Pigmentation 0 - keine 1 - vereinzelt 2 - dicht disseminiert 3 - diffus 9 - o.A. 54 ☐

Elastose 1 - nein 2 - ja 9 - ohne Angabe 55 ☐

Nävisreste 1 - nein 2 - Reste eines MN 3 - Reste eines blauen Nävus 8 - unsicher 9 - o.A. 56 ☐

Deseoplastisches Melanom 1 - nein 2 - ja 9 - ohne Angabe 57 ☐

Histologische Diagnose 1 - Lentigo Maligna Melanom 2 - superficial spreading Melanom 3 - noduläres Melanom 4 - Anteile von sm und lm 5 - maligner blauer Nävus 6 - sonstiger MN-Typ 7 - nicht typisierbar aus histologischen Gründen 8 - nicht typisierbar aus technischen Gründen 9 - o.A. 58 ☐

Infiltrationstiefe nach Clark 2 - Mikrostadium 2 u.s.w. 61 ☐

Tumordicke 1 - unter 0,76 mm 2 - 0,76 bis 1,50 mm 3 - 1,51 bis 3,00 mm 4 - 3,01 mm und mehr 9 - o.A. 62 ☐

Zusätzliche Angaben zur Histologie:

Abb. 1: histologischer Erhebungsbogen

59 ☐60 ☐

2.4 Nomenklatur

Für die in dieser Arbeit verwendeten Benennungen gilt:

- a) "Melanom" bezeichnet immer ein "malignes Melanom", nie benigne oder präkanzeröse Läsionen.
- b) Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, ist unter "Melanomtyp" immer der definitive, aus Histologie und Klinik ermittelte histogenetische Melanomtyp nach Clark zu verstehen.
- c) Für die Melanomtypen finden die von Clark et al. (14, 16) vorgeschlagenen Abkürzungen Verwendungen:

SSM = superfiziell spreitendes Melanom
(superficial spreading melanoma)

LMM = Lentigo maligna Melanom
(frühere, nicht unbedingt synonyme
Bezeichnung: Melanom auf dem Boden
einer Melanosis circumscripta
präblastomatosa Dubreuilh).

NM = noduläres Melanom

ALM = Akro-lentiginöses Melanom

UCM = unklassifizierbares Melanom (wegen
Ambiguitäten in der Übergangszone)

Um die Gruppen der SSM und NM "sauber" zu halten, wurden alle an der Volarfläche von Händen und Füßen lokalisierten Melanome als ALM klassifiziert. Das entspricht nicht der Auffassung von Clark et al. (14, 16), wonach hier auch SSM und NM auftreten könnten. Melanome an Hand- und Fußrücken wurden prinzipiell nicht als ALM klassifiziert, womit der Auffassung von Lopansri und Mihm (51) nicht entsprochen wurde, die angeben, daß alle dort lokalisierten Melanome histologische ALM seien.

2.5 Definition der histologischen Kriterien

Die bei der standardisierten Datenerhebung erfaßten histologischen Kriterien und die histologische Typdiagnose nach Clark werden im Folgenden definiert. Die Beurteilung aller Kriterien erfolgte anhand der mit Haematoxilin-Eosin (HE) gefärbten Schnitte. Kriterien wie Akanthose und Epidermis-Atrophie lassen sich wegen inter- und intraindividuelle Variationen nicht absolut festlegen. Sie sind weder meßtechnisch exakt erfaßbar, noch gibt es hier "Normbereiche", da z.B. verschiedene Körperregionen unterschiedlich beurteilt werden müssen. Dennoch mögen die hier gegebenen Definitionen helfen, die Ergebnisse verständlicher zu machen und eine Vergleichbarkeit ermöglichen. Gleichzeitig werden bei der Erhebung aufgetretene Probleme erwähnt.

2.5.1 Beschaffenheit der Epidermis

Die Beschaffenheit der Epidermis wird getrennt analysiert für den Randbereich neben dem infiltrierenden Tumor und für den Epidermisanteil unmittelbar über dem Tumor.

Für den Randbereich wurden folgende Kriterien erfaßt:

a) Atrophie (Position 46)

Die Epidermis ist geringgradig bis hochgradig verschmälert, die Retezapfen sind verstrichen. Dieses Kriterium gilt auch bei hochgradiger Verschmälderung der Epidermis ohne Verstreichen der Retezapfen als erfüllt.

Durch diese weitgefaßte Definition ist das Kriterium bei der Auswertung relativ oft positiv.

b) dysplastisches Haarfollikelepithel (Position 59)

Das Follikelepithel ein oder mehrerer Haarfollikel im Bereich der präblastomatösen Übergangszone ist ganz oder zum Teil präblastomatös verändert.

c) Pigment im Stratum corneum (Position 59)

Im Stratum corneum der Epidermis über dem präblastomatösen Randbereich finden sich melanotische Pigmenteinlagerungen oder abgestoßene Tumorzellen.

Angaben zur Oberflächenbeschaffenheit der Epidermis im Randbereich (verruköst oder glatt) wurden zwar erfaßt (Position 48), konnten aber aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden.

Für die Epidermis über dem Tumor gilt:

a) Druckatrophie (Position 46)

Die Epidermis ist auf ganzer Breite oder nur partiell hochgradig verschmälert. Manchmal sind unmittelbar neben deutlich druckatrophischen Bezirken akantothische Abschnitte zu beobachten. Diese Kriterien schließen sich also nicht gegenseitig aus.

b) Erosion, Ulzeration (Position 48)

Dieses Kriterium gilt als erfüllt, wenn die Epidermis erodiert oder ulzeriert ist, und wenn ausgeschlossen werden kann, daß die Ursache dafür die Aufarbeitung des Materials ist. Meist lassen sich im Falle einer nicht artifiziellen Schädigung der Epidermis polymorphkernige Granulozyten in unmittelbarer Umgebung nachweisen.

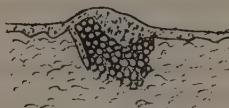
c) Akanthose (Pos. 45, Abb. 2)

- blockartige (zapfige) Akanthose: Gegenüber der randständigen Epidermis ist die den Tumor bedeckende Epidermis deutlich hyperplastisch; die blockartige bzw. zapfige Verdickung kann auch nur partiell über dem Tumor nachweisbar sein.
- leistenförmige (retikuläre) Akanthose: Überlange, spinnennetzartige Ausläufer der Retezapfen durchziehen das Melanom ("arborization", Couperus und Rucker (18)).
- beides: die Kriterien für blockartige und für leistenförmige Akanthose sind gleichermaßen erfüllt.

Abb. 2 Formen der Akanthose



a) keine
Akanthose



b) blockartige
Akanthose



c) leistenförmige
Akanthose

2.5.2 Beschaffenheit des Tumors

Dem infiltrierenden Tumor wird seit Anwendung der Bostoner Melanomklassifikation für klassifikatorische Zwecke kaum mehr Beachtung geschenkt. In dieser Untersuchung wurde dennoch versucht, auch diesen Punkt exakt zu erfassen. Das ist wegen der großen Variabilität der Melanome besonders schwierig.

a) Tumorzelltyp (Position 49)

- überwiegend globoidzellig: der Tumor besteht überwiegend, mindestens jedoch zu etwa 75 %, aus globoiden bzw. epitheloiden Melanomzellen;
- überwiegend spindelzellig: im Tumor überwiegen fusiforme Melanomzellen (75 % oder mehr);
- gemischt spindel- und globoidzellig: Spindelzellen und globoide Zellen kommen gleichermaßen vor, ohne daß ein Zelltyp deutlich überwiegt;
- polygonalzellig: der Tumor besteht überwiegend aus großen epitheloiden Tumorzellen, die durch gegenseitige Abplattung polygonal erscheinen.

Anmerkung: Ausgesprochen kleinzellige Melanome wurden als globoidzellig verschlüsselt.

b) Blasenzellen (Position 49)

Dieses Kriterium ist erfüllt, wenn im Tumor große, blasig vakuolisierte Melanomzellen, Sebozyten ähnlich, zu finden sind.

c) Tumorarchitektur (Position 50)

- kompakt: die Tumorzellen sind dicht gelagert und grenzen wie beim NZN ohne Nestbildung unmittelbar aneinander;
- dicht alveolär: die Tumormasse besteht aus nestförmig aggregierten Tumorzellen. Zwischen den Zellnestern bestehen keine Zwischenräume;
- verstreut alveolär: es existiert kein kompakter Tumor, sondern die Tumorzellen infiltrieren einzeln und in Nestern diffus in die Dermis;
- verstreut: die Infiltration der Tumorzellen vollzieht sich diffus, ohne einen eigentlichen, zusammenhängenden Tumor zu bilden.

d) Pigmentation (Position 54, Abb. 3)

- keine: der infiltrierende Tumoranteil enthält in den vorliegenden Schnitten keine pigmentbildenden Melanozyten oder Melanophagen (amelanotisches Melanom);
- vereinzelt: in dem größtenteils amelanotischen Melanom sind versprengte Pigmenteinlagerungen vorhanden;
- dicht disseminiert: pigmentbildende Melanozyten sind dicht aggregiert, bilden verstreut liegende mittel bis stark pigmentierte Kolonien. Dazwischen liegen kaum oder nicht pigmentierte Tumoranteile;
- diffus: die Pigmentierung im Tumor ist gleichmäßig verteilt, ohne auffällige Verdichtungen. Die Stärke der Pigmentierung ist mittel bis stark.

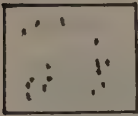
e) Nävusreste (Position 56)

Dieses Kriterium ist erfüllt, wenn im Tumor selbst, also unmittelbar an die Tumorzellen angrenzend, Nävusanteile nachweisbar sind. Das Kriterium wurde unterteilt in "Nävusreste sicher nachgewiesen" und "Nävusreste nicht sicher nachgewiesen".

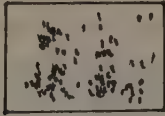
f) Wuchsform (Position 48)

Man unterscheidet rein endophytische, exophytische und pedunkuläre Melanome. Für diese Untersuchung wurde nur das Kriterium "pedunkuläres Wachstum" erfaßt. Ein Tumor gilt in diesem Sinne als pedunkulär, wenn der Stil mikroskopisch schmaler ist als der Kopf.

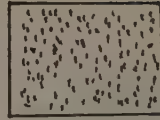
Abb. 3 Pigmentation im Tumor (schematisiert)



vereinzelt



dicht
disseminiert



diffus

2.5.3 Begleitende dermale Veränderungen

Erfaßt wurden charakteristische Veränderungen in der Dermis, die regelmäßig in Verbindung mit Melanomen beobachtet werden.

a) Gefäßreaktion (Position 53)

- Gefäßdilatation: Die Lumina von Capillaren, Venolen und Lymphgefäßen sind deutlich erweitert. Dieses Kriterium betrifft die Gefäße unmittelbar neben und unter dem Tumor als auch im Tumor selbst.
- Gefäßvermehrung: Die kleinen Endgefäße sind deutlich quantitativ vermehrt, wieder unmittelbar neben und unter dem Tumor und/oder im Tumor selbst.
- beides: beide Kriterien sind gleichzeitig erfüllt.

b) Cutisödem und solare Elastose (Position 53 und 55)

- Cutisödem: Das Stratum papillare ist auf breiter Front ödematös infiltrierte, unter der Randzone des Tumors;
- Elastose: Die Kollagenfasern im Str. retikuläre corii sind ohne die gewohnte Feinstruktur, vergrößert und deutlich basophil.

c) Desmoplasie (Position 57)

Das Melanom wird von einer scirrhösen fibroblastischen Dermis umgeben, die im Übermaß Kollagen produziert (17, 26a, 46).

2.5.4 Entzündungsreaktion (Position 51 und 52)

Als Entzündung gilt hier nur die Anwesenheit lymphozytärer Infiltrate (mit oder ohne Plasmazellen) in unmittelbarer Umgebung des Tumors, d.h. unter oder dicht neben der infiltrierenden Tumorkomponente. Getrennt davon wurde die Anwesenheit von Granulozyten vermerkt.

a) Stärke der Entzündung (Position 51)

- keine: praktisch keine Entzündungsreaktion nachweisbar;
- schwach diffus: schütterte diffuse Infiltration;
- schwach fokal: schütterte fokale Infiltration;
- mittel bis stark fokal: dichte, vorwiegend fokale Entzündungsreaktion;
- stark bandförmig: den gesamten Tumor bandförmig demarkierende Entzündungsreaktion.

b) plasmazellulärer Anteil (Position 52)

- keine Plasmazellen nachweisbar;
- wenige Plasmazellen: im Verhältnis zur Stärke des lymphozytären Infiltrates nur wenige Plasmazellen;
- viele Plasmazellen: Im Verhältnis zur Stärke des lymphozytären Infiltrates viele bis sehr viele Plasmazellen.

c) Granulozyten (Position 52)

Dieses Kriterium gilt als erfüllt, wenn subepidermal, oder zwischen den anderen Entzündungszellen mäßig bis viele Granulozyten (meist neutrophile oder eosinophile) nachweisbar sind.

2.5.5 Eindringtiefe des Tumors (Position 61 und 62)

Die Invasivität kann anhand der Mikrostadien (levels of invasion) und anhand des vertikalen Tumordurchmessers (tumor thickness) bestimmt werden. In beiden Fällen ist die Beurteilung von Stufenschnitten wesentlich, um die größte Eindringtiefe zu erfassen. In dieser Untersuchung wurde nur das Mikrostadium bestimmt. Der vertikale Tumordurchmesser der meisten Fälle konnte aus dem Datenbestand des Krebsregisters übernommen werden.

Die Mikrostadien sind folgendermaßen definiert (14, 16, 29, 34):

- Mikrostadium 2: Invasion einzelner Tumorzellnester in das Stratum papillare corii, ohne die Grenze zum Stratum reticulare auf breiter Front zu erreichen oder gar zu durchbrechen. Ein Melanom, das entlang des Follikelepithels in die Tiefe wächst, kann auch noch Mikrostadium 2 sein, da das Stratum papillare scheidenartig um die Hautanhänge in die Tiefe reicht.
- Mikrostadium 3: Breitbasige Invasion des Tumors bis zur Grenze des Stratum reticulare, ohne nennenswerte Invasion ins Stratum reticulare.
- Mikrostadium 4: Tiefe Invasion ins Stratum reticulare. Vereinzelte Tumorzellnester in den oberen Schichten des Str. reticulare gilt noch als Mikrostadium 3.
- Mikrostadium 5: Durchbruch ins Subcutangewebe.

2.5.6 Dysplastische Übergangszone (Position 43 und 44)

Für die Einteilung der Melanome in die Melanomtypen der Bostoner Klassifikation wurden Einzelheiten der Randzone neben dem Tumor (soweit vorhanden) routinemäßig miterfaßt.

- a) Vorhandensein eines präblastomatösen Randsaums
Ein präblastomatöser Randsaum gilt als nachgewiesen, wenn an mindestens einer Seite neben dem Tumor eine

über mindestens 3 Retezapfen reichende Zone intraepidermaler Proliferation atypienreicher Melanozyten nachweisbar ist. Die Basalmembran muß intakt sein. Allerdings bestehen oft beim SSM unter dem Randsaum multiple Einzelzellinvasionen.

b) Zelltypen in der Randzone

- pagetoid: epitheloide, atypische, jedoch untereinander ähnliche Melanozyten, vorzugsweise in allen Schichten der Epidermis ausgestreut, ohne stärkere Tendenz zur Nestbildung;
- spindelig: spindelige, häufig sehr atypienreiche Melanozyten, vertikal palisadenartig oder horizontal in flachen Nestern an der Grenzfläche gelagert.

c) Proliferation der prämaligen Zellen

- einzeln: vorwiegend Proliferation einzelner Melanozyten, ohne Tendenz zur Nestbildung und ohne Tendenz zum Aufsteigen innerhalb der Epidermis;
- in Nestern: junktionale nestartige Aggregation der Melanozyten im präblastomatösen Randsaum;
- einzeln aufsteigend: Dissemination der Melanozyten in der gesamten Epidermis, ohne Nestbildung;
- in Nestern aufsteigend: Dissemination von Nestern atypischer Melanozyten in der Epidermis des Randsaums.

2.5.7 Histologische Typdiagnose (Position 58)

Gemäß der Beschaffenheit des präblastomatösen Randsaums wurde die histologische Typdiagnose nach Clark (14) gestellt. Diese Diagnose wurde bewußt nur aus dem histologischen Aspekt, unter Außerachtlassung klinischer Informationen (Ausnahme: ALM) gestellt. Für die Differentialdiagnose SSM/LMM wurden die Kriterien Akanthose und Atrophie nicht bzw. kaum gewertet, sondern im wesentlichen nur die Morphologie der Melanozyten im präblastomatösen Randsaum herangezogen.

Die Einteilung erfolgte in 6 Klassen:

- LMM: Malignes Melanom, mit präblastomatösen Randsaum vom Typ eines M. Dubreuilh, ohne Anteile einer SSM-artigen Randzone;
- SSM: Malignes Melanom mit präblastomatöser Randzone vom pagetoiden Typ, mit/ohne einzelnen Spindelzellen, mit/ohne Tendenz zum Aufsteigen der Zellen innerhalb der Epidermis;
- NM: Malignes Melanom ohne präblastomatösen Randsaum;
- UCM: Malignes Melanom mit einer unklassifizierbaren, meist LMM-ähnlichen Randzone. In diese Kategorie fallen auch die sogenannten spindelzellig-verrukösen Melanome (55);
- ALM: Malignes Melanom der Handflächen und Fußsohlen und subunguale Melanome. Diese Diagnose wurde ausschließlich von der Lokalisation her gestellt;
- unklassifiziert: Malignes Melanom, welches aus technischen Gründen (abgeschnittene Randzonen) nicht histologisch klassifiziert werden kann. Ein sogenanntes "minimal deviation" Melanom wurde ebenfalls hier eingeordnet, da es anderweitig nicht klassifiziert werden kann. Dagegen wurden die desmoplastischen Melanome primär nach der üblichen Klassifikation (soweit möglich) eingeordnet.

3. Ergebnisse

3.1 Ermittlung des definitiven Melanomtyps

Von den untersuchten 262 Fällen konnten 21 Fälle aufgrund technischer Mängel histologisch und/oder klinisch nicht beurteilt werden. Diese Fälle werden hier nicht in die Betrachtung einbezogen, da sie für die Beurteilung des Melanomtyps a priori ungeeignet sind.

Von den verbleibenden 241 Fällen ergaben sich für die histologische und die klinische Typdiagnose folgende Fallzahlen:

<u>Tabelle 1</u> Histologische und klinische Typdiagnose		
	histologische <u>Typdiagnose</u>	klinische <u>Typdiagnose</u>
LMM	26 (10,8 %)	21 (8,7 %)
SSM	112 (46,5 %)	128 (53,1 %)
NM	69 (28,6 %)	75 (31,1 %)
ALM	17 (7,1 %)	17 (7,1 %)
UCM	17 (7,1 %)	-
	241 (100,0 %)	241 (100,0 %)

In den klinisch und histologisch übereinstimmenden Fällen wurde die entsprechende Diagnose als endgültig übernommen, in den diskrepanten Fällen wurde die Diagnose in jedem einzelnen Fall anhand der Klinik und der Histologie überprüft, da keiner Diagnose, weder der histologischen, noch der klinischen a priori der Vorzug zu geben war.

Tabelle 2 Histologisch - klinische Korrelation
der Typdiagnose

		<u>klinische Typdiagnose</u>				
		LMM	SSM	NM	ALM	Summe
histologische Typdiagnose	LMM	20	4	2	0	26
	SSM	0	100	12	0	112
	NM	0	9	60	0	69
	ALM	0	0	0	17	17
	UCM	1	15	1	0	17
Summe		21	128	75	17	241

Die Übereinstimmung zwischen Klinik und Histologie ist bei der Gruppe der LMM am größten (wenn man von den ALM absieht, die klinisch und histologisch von der Lokalisation her klassifiziert wurden). Klinisch als LMM diagnostizierte Fälle (21) waren in 95,2 % auch histologisch LMM. Bei den klinisch als SSM bzw. als NM diagnostizierten Fällen konnte die Diagnose jedoch nur in 78,1 % bzw. 80,0 % mit der histologischen Diagnose zur Deckung gebracht werden.

Übereinstimmung zwischen Klinik und Histologie in den Melanomtypen konnte somit in 197 von 241 Fällen (81,7 %) erzielt werden. In den übrigen Fällen wurde der Melanomtyp synoptisch aus Klinik und Histologie festgelegt.

Tabelle 3 Übereinstimmungen und Diskrepanzen
in der Typdiagnose

Übereinstimmungen	197 = 81,7%
Diskrepanzen aufgrund:	
differentialdiagn. Schwierigkeiten (sog. UCM) ..	17 = 7,1%
klinisch und histolog. differente Typdiagnose ..	27 = 11,2%
Summe	241 = 100 %

Im Folgenden soll besprochen werden, wie bei den 44 diskrepanten Fällen die definitive (synoptische) Typdiagnose gefällt wurde.

a) klinisch NM, histologisch SSM (12 Fälle)

In diesen Fällen gingen wir von der Überlegung aus, daß die histologisch eindeutig nachgewiesene Übergangszone klinisch aufgrund widriger Umstände nicht erkannt werden konnte. Es handelt sich in der Hälfte der Fälle um ziemlich kleine Tumoren (größter Durchmesser 12 mm oder kleiner), zur anderen Hälfte um exophytische und pedunkuläre Tumoren. Diese Umstände mögen eine korrekte klinische Typdiagnose verhindert haben. Alle 12 Fälle wurden daher endgültig als SSM eingestuft.

b) klinisch SSM, histologisch NM (9 Fälle)

In allen diesen Fällen konnte aufgrund einer eindeutigen klinischen Abbildung ein SSM diagnostiziert werden. Die vorliegenden histologischen Schnitte zeigten keine präblastomatische Übergangszone, was aller Wahrscheinlichkeit nach an einer falsch gewählten Schnittführung lag. Daher wurden alle 9 Fälle definitiv als SSM klassifiziert.

c) histologisch unklassifizierbare (UCM) Melanome (17 Fälle)

Diese Gruppe ist hinsichtlich der Klinik und der Histologie recht homogen. Histologisch imponieren viele dieser Tumoren auf den ersten Blick als LMM, während sich bei näherer Betrachtung einige für das LMM ungewöhnliche Dinge zeigen. Zeichen im Sinne eines LMM sind bei den meisten dieser Tumoren: randständig atrophische Epidermis, ohne Ausbildung einer, für das SSM typische blockartigen Akanthose über oder neben dem Tumor; abschnittsweise oder durchgehend palisadenartig an der Grenzfläche aufgereihete Spindelzellen oder spindelige Nester mit hochgradiger Kernpolymorphie; manchmal (hier in 6 Fällen) solare Elastose. Bei der Untersuchung aller Stufenschnitte finden sich in diesen Fällen in einzelnen Partien Hinweise auf ein SSM, vor allem: einzelne aufsteigende pagetoide Zellen und eventuell Pigment im Stratum corneum; multiple Einzelzellinvasionen unter der Übergangszone; verruciforme bis verruköse Epidermis, vereinzelt auch in die Epidermis eingelagerte Hornperlen.

Klinisch wurde von diesen 17 Melanomen je ein Fall als LMM und als NM eingestuft. Die übrigen 15 Fälle imponierten als SSM. Die Verteilung der Lokalisationen ist ebenfalls typisch für das SSM: 8 am Unterschenkel (7♀, 1♂), 7 am Rumpf (6♀, 1♂), je 1 am Oberarm und an der Wangenhaut. Der größte mittlere Durchmesser ist mit 22,7 mm eher groß (Mittelwert aller Fälle: 18,9 mm), das mediane Alter liegt mit 51 Jahren weit vom Medianwert der LMM (73,5 Jahre) entfernt. Aus Gründen der eindeutigen klinischen Morphologie, der Verteilung der Lokalisationen und der zwischen LMM und SSM stehenden Histologie wurden die 15 klinisch als SSM imponierenden, histologisch nicht klassifizierbaren Melanome definitiv als SSM eingestuft. Mahrle (24) beschreibt einen Fall eines Melanoms am Unterschenkel einer 59jährigen Frau mit kombinierten Kriterien eines LMM und eines SSM. Dieser Fall weist histologisch als einziges an ein SSM gemahnendes Kriterium die Verrukosität der umgebenden Epidermis auf. Klinisch erscheint der Tumor als eindeutiges SSM. Mahrle bezeichnet diesen Tumortyp als "spindeliger-verruköses Lentigo maligna Melanom". Gemäß den hier dargelegten Überlegungen wäre

jedoch eine Klassifizierung als SSM naheliegender. Diese Auffassung wird durch die Beobachtung von Larsen und Grude (47) gestützt, die für das SSM und das UCM identische 5-Jahresüberlebensraten fanden ($86,2 \% \pm 2,8 \%$ bzw. $86,3 \% \pm 4,4 \%$), während LMM und NM signifikant besser bzw. schlechter lagen ($98,3 \% \pm 2,3 \%$ bzw. $69,5 \% \pm 4,2 \%$, jeweils alterskorrigierte, kumulierte 5-Jahresüberlebensraten und doppelte Standardabweichung).

d) histologisch LMM, klinisch SSM (4 Fälle)
bzw. klinisch NM (2 Fälle)

Diese sehr uneinheitliche Gruppe erwies sich aufgrund weiterer nachgefertigter histologischer Schnitte und der Befunde eines dritten Untersuchers (Prof. Dr. Hermanek) in 2 Fällen als SSM, in 2 Fällen als NM, während 2 Fälle definitiv als UCM eingestuft wurden.

Die auf die geschilderte Weise gewonnene synoptische Diagnose erbrachte folgende zahlenmäßige Verteilung der Melanomtypen (Tabelle 4):

<u>Tabelle 4</u> Synoptische Typdiagnose		
LMM	21	(8,7 %)
SSM	137	(56,8 %)
NM	64	(26,6 %)
ALM	17	(7,1 %)
UCM	2	(0,8 %)
Summe	241	(100 %)

Als Fazit läßt sich festhalten: Für das LMM und das SSM kommen die Fallzahlen der klinischen Typdiagnose (Tab. 1) der synoptischen Diagnose (Tabelle 4) näher als die Histologie, beim NM liegt die histologische Typdiagnose besser. Bei alleiniger histologischer Typdiagnose ist mit etwas zu hoher Rate an LMM und NM und deutlich zu niedriger Rate an SSM zu rechnen.

Das Verfahren zur Gewinnung der synoptischen Typdiagnose läßt sich in folgender Tabelle zusammenfassen:

<u>Tabelle 5</u> Synoptische Typdiagnose als Resultante aus Klinik und Histologie					
<u>histologische Typdiagnose</u>	<u>klinische Typdiagnose</u>				
		<u>LMM</u>	<u>SSM</u>	<u>NM</u>	<u>ALM</u>
	<u>LMM</u>	LMM	SSM	LMM	ALM
	<u>SSM</u>	-	SSM	SSM	ALM
	<u>NM</u>	LMM	SSM	NM	ALM
	<u>ALM</u>	-	-	-	ALM
	<u>UCM</u>	LMM	SSM	SSM	ALM
Erläuterung:					
- Kombination ausgeschlossen					

Wie sich die Genauigkeit der histologischen und der klinischen Typdiagnose zueinander verhalten, ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die Berechnung erfolgte nach Werner et al. (78).

<u>Tabelle 6</u> Validität der histologischen im Vergleich zur klinischen Typdiagnose			
	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Genauigkeit</u>
<u>histologische</u> <u>Typdiagnose</u>			
LMM	100,0 %	97,9 %	98,1 %
SSM	82,5 %	100,0 %	90,8 %
NM	98,4 %	94,9 %	95,8 %
<u>klinische</u> <u>Typdiagnose</u>			
LMM	95,2 %	99,2 %	98,9 %
SSM	89,1 %	90,4 %	89,7 %
NM	93,8 %	90,4 %	91,2 %

Besonders ins Auge fällt die relativ geringe Sensitivität der Histologie (bzw. des histologischen Untersuchers!) gegenüber dem SSM und die sehr hohe Spezifität der Histologie für das SSM. Die Klinik ist für das LMM fast absolut spezifisch.

3.2 Analyse der histologischen Kriterien

Im folgenden Kapitel wird dargestellt, wie sich die histologischen Kriterien auf die synoptische (definitive) Typdiagnose verteilen, mit dem Ziel, herauszufinden, ob es histologische Kriterien gibt, die sehr gut mit der synoptischen Diagnose korrelieren. Diese Kriterien könnten zur Stellung einer "besseren" histologischen Typdiagnose verwandt werden, welche der synoptischen Typdiagnose näher steht als die bisherige histologische Typdiagnose.

Zum Ausschluß von Pseudokorrelationen wurde für jedes Kriterium auch der Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Lokalisation, sowie mit allen anderen histologischen Kriterien untersucht. Bestehen mehrere Korrelationen gleichzeitig, ist die Aussage, welche Korrelation die primäre ist, statistisch nicht zu treffen.

Intraepidermale Differenzierungskriterien, wie sie üblicherweise zur Differenzierung der Melanomtypen verwendet werden, werden hier nicht mit aufgeführt, da diese als "Eingangsparameter" zur Stellung der histologischen Typdiagnose dienen, auf welche zurückzuschließen statistisch unzulässig ist.

3.2.1 Beschaffenheit der Epidermis

Die Veränderungen der Epidermis über dem infiltrierenden Tumor müssen als reaktive Alterationen gelten, die letztendes durch das Tumorwachstum hervorgerufen werden. Sie werden daher getrennt von den Veränderungen der Epidermis im Randbereich analysiert. Zunächst zu der Epidermis neben dem infiltrierenden Tumor, d.h. zu der unveränderten bzw. dysplastisch veränderten Epidermis.

a) Randatrophie bzw. auffällig verschmälerte Epidermis
(134 Fälle)

Atrophie oder randständig verschmälerte Epidermis findet sich bei allen LMM (siehe Tab. 7). Randständig verschmälerte Epidermis bei erhaltenen Retezapfen fand sich bei 58 % der SSM und 47 % der NM. Die Fälle mit Randatrophie verteilen sich auf alle Lokalisationen und Altersklassen, aber mit Bevorzugung der hohen Altersstufen und der Lokalisationen im Kopf- und Halsbereich.

Aus unklaren Gründen findet sich für die Gruppe dieser Patienten eine signifikant ($p < 0,05$) bessere 5-JÜR ($80,9 \% \pm 9,1 \%$) gegenüber der Komplementärgruppe mit normaler oder akanthotischer Epidermis ($63,0 \pm 10,8 \%$).

b) dysplastisches Follikelepithel

Haarfollikel mit präblastomatös verändertem Epithel fanden sich in 23 Fällen, das entspricht knapp 10 % der untersuchten Melanome. Besonders gehäuft waren diese Fälle im Kopf- und Halsbereich (zu 50 %) und auf atrophischer Haut (zu 75 %). In Hinblick auf den Tumortyp fand sich eine Prävalenz der LMM. Insgesamt bei 33 % der LMM fanden sich präblastomatöse Haarfollikel, jedoch nur bei 8 % der SSM und NM (siehe Tab. 7). Eine prognostische Bedeutung besitzt dieses Kriterium nicht.

c) Pigment im Stratum corneum der Epidermis

Bei diesen 83 Fällen handelt es sich überwiegend um SSM (siehe Tab. 7). Die Verteilung von Alter, Geschlecht und Lokalisation dieser Gruppe entspricht der aller Melanome. Überrepräsentiert sind Melanome geringer Infiltrations-tiefe (22 % im Mikrostadium 2). Die 5-Jahresüberlebens-rate dieser Gruppe beträgt $81,7 \% \pm 10,7 \%$, die der Komplementärgruppe $65,8 \% \pm 8,9 \%$. Dieser Unterschied ($p < 0,05$) läßt sich möglicherweise auf die geringe Infiltrationstiefe zurückführen.

Tabelle 7 Veränderungen der randständigen Epidermis

	Randatrophie oder <u>Verschmälierung</u>	dysplastische Haarfollikel -----	Pigment im Str. corneum -----
LMM (n= 21)	21 (100,0 %)	7 (33,3 %)	0
SSM (n=137)	80 (58,4 %)	11 (8,0 %)	78 (57,0 %)
NM (n= 64)	30 (46,9 %)	5 (7,8 %)	0
ALM (n= 17)	0	0	5 (29,4 %)
Gesamt (n=239)	131 (54,8 %)	23 (9,6 %)	83 (34,7 %)

Als nächstes zu den Veränderungen der Epidermis unmittelbar über dem infiltrierenden Tumor: Atrophie, Erosion bzw. Ulzeration und Akanthose.

a) Atrophie

Atrophie über dem Tumor ist meist auf Druckeinwirkung des Melanoms von unten zurückzuführen und wird deshalb hier als Druckatrophie bezeichnet. Die Druckatrophie ist insgesamt bei 29 % der Fälle zu beobachten. Vor allem Melanome der Mikrostadien 4 und 5 (zu 75,0 %) zeigen dieses Merkmal (siehe Tab. 8).

b) Erosion und Ulzeration

Häufiger als die Druckatrophie war eine Erosion oder Ulzeration der Epidermis über dem Tumor zu beobachten, in 64,4 %. Hier sind es besonders NM (in 76,7 %) und Melanome der Mikrostadien 4 und 5 (in 78,8 %) betroffen. Eine feste Korrelation besteht zwischen Erosion/Ulzeration und dem Auftreten polymorphkerniger Granulozyten, jedoch fehlt offenbar eine Beziehung zur lymphozytären Entzündungsreaktion. Die Prognose dieser Gruppe (5-Jahres-Überlebensrate 64,7 % $\pm$ 9,0 %) ist signifikant schlechter als die der Komplementärgruppe (5-Jahresüberlebensrate 85,3 % $\pm$ 10,3 %) ($p < 0,01$).

c) Akanthose

In dieser Untersuchung wurde die Akanthose unterschieden in retikuläre (oder leistenförmige) Akanthose und zapfige (oder blockartige) Akanthose. Erstere beobachteten wir in 36,8 % der Fälle, letztere in 37,2 %. Keine Akanthose zeigte sich nur in 33,2 %.

Akanthotische Melanome sind vorwiegend (zu 51 %) an den Beinen lokalisiert. Für die verschiedenen Melanomtypen zeigt sich, daß Akanthose seltener beim LMM zu beobachten ist als bei den anderen Melanomtypen (siehe Tab. 8). Retikuläre Akanthose wurde nur in einem Fall von LMM beobachtet. Beim Durchmustern der akanthotischen LMM zeigte sich, daß die Akanthose viel schwächer im Vergleich zum SSM ausgeprägt ist. Eine prognostische Bedeutung kommt der Akanthose nach den Resultaten nicht zu.

Tabelle 8 Veränderungen der Epidermis über dem Tumor

		Druckatrophie	Erosion/ Ulzeration	retik. Akanthose	blockart. Akanthose

LMM	(n= 21)	0	12 (57,1%)	1 (4,8%)	8 (38,1%)
SSM	(n=137)	52 (38,0 %)	79 (57,7%)	58 (42,3%)	50 (36,6%)
NM	(n= 64)	17 (26,6 %)	49 (76,7%)	22 (34,4%)	23 (35,9%)
ALM	(n= 17)	0	14 (82,4%)	7 (41,2%)	8 (47,1%)
Gesamt	(n=239)	69 (28,9 %)	154 (64,4%)	88 (36,8%)	89 (37,2%)

3.2.2 Beschaffenheit des Tumors

Besonders dem Tumorzelltyp, und der Pigmentation der Melanome wurde früher viel Beachtung geschenkt. Man unterschied Melanocarcinome (bzw. Melanoblastome) und Melanosarkome und ordnete letzteren, ebenso wie amelanotischen Melanomen eine schlechtere Prognose zu. Diese Kriterien traten in letzter

Zeit völlig in den Hintergrund. Der infiltrierenden Komponente wird nur noch in Hinblick auf zwei Kriterien Beachtung geschenkt, zum einen der Wuchsform (rein endophytisch, exophytisch oder pedunkulär) und der Invasionstiefe (Mikrostadium und vertikaler Tumordurchmesser). Dennoch sollen hier fünf Kriterien untersucht werden: Tumorzelltyp, Tumorchitektur, Pigmentation, Nävusreste und Wuchsform.

a) Tumorzelltyp

Es überwiegen die epitheloidzelligen (globoid- bzw. polygonalzelligen) Tumoren, sie machen 83 % aus. Auffallend hoch ist der Anteil rein spindelzelliger Melanome und gemischt spindel- und globoidzelliger Tumoren beim LMM (57,1 %).

<u>Tabelle 9</u>		Tumorzelltyp und Melanomtyp			
		<u>globoid</u>	<u>spindelf.</u>	<u>polygonal</u>	<u>gemischt</u>
LMM	(n= 21)	9(42,9%)	9(42,9%)	0	3(14,3%)
SSM	(n=137)	72(52,6%)	8(5,8%)	48(35,0%)	6(4,4%)
NM	(n= 64)	36(56,3%)	2(3,1%)	23(35,9%)	2(3,1%)
ALM	(n= 17)	10(58,8%)	1(5,9%)	3(17,6%)	3(17,6%)
Summe	(n=239)	127(53,1%)	20(8,4%)	74(31,0%)	14(5,9%)
Anmerkung: Bei 4 Fällen ist das Kriterium unbestimmt.					

In 9 Fällen fanden sich vereinzelte Blaszellen (8 SSM, 1 NM). Rein oder überwiegend blasenzellige Melanome konnten nicht beobachtet werden.

b) Tumorarchitektur

Am häufigsten fand sich, wie erwartet, der dicht alveoläre Typus, in 133 Fällen (55,6 %). 23,0 % aller endgültig diagnostizierten Melanome waren überwiegend kompakt (ohne Nestbildung) und 18,8 % zeigten verstreut alveoläre oder verstreute Proliferation der Tumorzellen. Von allen Melanomtypen bilden die LMM besonders häufig kompakte Tumoren, in 52,4 %. Daher erklärt sich, daß kompakt proliferierende Tumoren gehäuft (in 36 %) im Kopf- und Halsbereich vorkommen und vor allem ältere Menschen betreffen. Kompakte und dicht alveoläre Tumoren zeigen keine unterschiedliche Verteilung der Mikrostadien, der Entzündungsstärke und der Erosion bzw. Ulzeration der Tumoren. Dagegen zeigen Melanome geringerer Infiltrationstiefe vorwiegend verstreut alveoläre oder verstreute Proliferation. Tabelle 10 zeigt die Aufgliederung der Tumorarchitektur auf die Melanomtypen.

<u>Tabelle 10</u>		Melanomtyp und Tumorarchitektur			
		<u>kompakt</u> -----	<u>dicht</u> <u>alveolär</u>	<u>verstreut</u> <u>alveolär</u>	<u>unbestimmt</u> -----
LMM	(n= 21)	11(52,4%)	5(23,8%)	3(14,3%)	2(9,5%)
SSM	(n=137)	16(11,7%)	86(62,8%)	32(23,4%)	3(2,2%)
NM	(n= 64)	23(35,9%)	35(54,7%)	6(9,4%)	0
ALM	(n= 17)	5(29,4%)	7(41,2%)	4(23,5%)	1(5,9%)
Summe	(n=239)	55(23,0%)	133(55,6%)	45(18,8%)	6(2,5%)

c) Pigmentation

Zu je einem Drittel fanden sich nicht oder vereinzelt pigmentierte (35,6 %), dicht disseminiert (31,8 %) und diffus pigmentierte (31,8 %) Melanome. Eine Abhängigkeit der Stärke der Pigmentierung von Alter, Geschlecht und Lokalisation besteht nicht. In der Reihenfolge ALM, NM, SSM, LMM waren die Melanome zunehmend stärker pigmentiert, wie aus Tabelle 11 hervorgeht. Insgesamt 14 Fälle (von 262,5,3 %) zeigten völlig amelanotische Tumoren. Davon waren 6 NM, 5 SSM und 3 ALM.

Tabelle 11 Pigmentation und Melanomtyp

	keine oder vereinzelte Pig.	dicht disseminierte oder diffuse Pig.	unbe- stimmt
LMM (n= 21)	4 (19,0 %)	17 (81,0 %)	0
SSM (n=137)	42 (30,7 %)	94 (68,6 %)	1
NM (n= 64)	28 (43,8 %)	35 (54,7 %)	1
ALM (n= 17)	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)	0
Summe (n=239)	85 (35,6 %)	152 (63,6 %)	2

Im Hinblick auf die Prognose zeigt sich in den 5-Jahresüberlebensraten eine Tendenz zu besserer Prognose bei stärkerer Pigmentierung (Tabelle 12).

Tabelle 12 Pigmentation und Prognose

	5-JÜR $\pm$ 2s	5-JÜR $\pm$ 2s
keine Pigmentation (n=14)	45,8% $\pm$ 34,0%	61,1% $\pm$ 12,6%
vereinzelte Pigm. (n=80)	63,6% $\pm$ 13,5%	
dicht dissem. Pigm. (n=84)	72,3% $\pm$ 12,1%	77,3% $\pm$ 8,2%
diffuse Pigmentation (n=82)	83,7% $\pm$ 10,3%	

Bei Zusammenfassung von je 2 Kriterien, wie in der Tabelle angedeutet, werden die Unterschiede in den 5-Jahresüberlebensraten signifikant ($p < 0,05$).

d) Nävusreste

In 20 Fällen (8 %) konnten Nävusreste mit Sicherheit nachgewiesen werden, in 4 Fällen waren Nävusanteile wahrscheinlich. Von den 20 Fällen mit sicher nachgewiesenen Nävusanteilen waren 14 ein SSM, 2 ein NM und je ein LMM und ein ALM. Bei 2 Melanomen mit Nävusresten blieb der endgültige Melanomtyp unbestimmt. Die Alters-, Lokalisations- und Geschlechterverteilung der Melanome mit Nävusanteilen ist unauffällig, ihre Prognose geringfügig, aber nicht signifikant, besser.

e) Wuchsform

Unter den 262 untersuchten Fällen fanden sich 60 (22,9%) mit exophytisch-pedunkulärem Wachstum. Fast die Hälfte (47 %) dieser Tumoren sind am Rumpf lokalisiert, und über die Hälfte (57 %) gehört zu den NM. Die Prognose dieser Gruppe ist, wie zu erwarten, relativ schlecht, die 5-Jahresüberlebensrate beträgt $48,3 \% \pm 15,2 \%$. Statistisch signifikant gehäuft weisen die pedunkulären Melanome Ulzeration (Tabelle 13) und Druckatrophie der Epidermis über dem Tumor auf.

Tabelle 13 Wuchsform und Ulzeration bzw. Erosion

	nicht pedunkulär	pedunkulär	Summe
Epidermis intakt	84 (44 %)	8 (13%)	92 (37%)
Erosion/Ulzeration	107 (56 %)	52 (87%)	159 (63%)
Summe	191 (100 %)	60 (100%)	251 (100%)

Anmerkung: Bei 11 Fällen ist ein Kriterium unbestimmt.

3.2.3 Begleitende dermale Veränderungen

Unter dieser Rubrik sind zwei verschiedene Kategorien von Veränderungen zu besprechen, zum einen Reaktionen der Dermis auf das Tumorstadium (Gefäßdilatation und Gefäßvermehrung, Desmoplasie), und zum anderen Schädigungen auf exogene Einflüsse (Cutisödem und solare Elastose).

a) Gefäßreaktion

Die Ektasie der Gefäße in unmittelbarer Umgebung des Tumors und ihre quantitative Vermehrung werden hier unter dem Terminus "Gefäßreaktion" zusammengefaßt. Sie treten meist gemeinsam auf (Korrelation: $p < 0,001$) und es bestehen die gleichen Korrelationen mit anderen histologischen Kriterien. Die Verteilung auf die Melanomtypen ist in Tab. 14 aufgeführt. Hier zeigt das SSM seltener eine Gefäßreaktion als die anderen Melanomtypen, und NM und ALM sehr häufig kombinierte Dilatation und Gefäßvermehrung.

<u>Tabelle 14</u>		Gefäßreaktion und Melanomtyp			
		keine -----	Dila- tation	Ver- mehrung	Dilatat.+ Vermehrung
LMM	(n= 21)	3(14,3%)	10(47,6%)	0	7(33,3%)
SSM	(n=137)	45(32,8%)	35(25,5%)	9(6,6%)	48(35,0%)
NM	(n= 64)	10(15,6%)	16(25,0%)	3(4,7%)	34(53,1%)
ALM	(n= 17)	1(5,9%)	3(17,6%)	4(23,5%)	9(52,9%)
Summe	(n=239)	59(24,7%)	64(26,8%)	16(6,7%)	98(41,0%)
Anmerkung: Für 2 Fälle sind die Kriterien unbestimmt.					

Die 5-Jahresüberlebensrate für Melanome ohne Gefäßreaktion beträgt 81,5 % $\pm$ 11,8 %, mit Gefäßreaktion 67,1 % $\pm$ 8,5 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

b) Cutisödem und solare Elastose

In 30 Fällen (11 %) war Cutisödem und in 40 Fällen (15 %) solare (aktinische) Elastose zu beobachten. Wie zu erwarten, tritt die Elastose gehäuft bei LMM auf. 67 % der LMM wuchsen auf elastotisch geschädigter Haut, hingegen nur 12 % der SSM auf 6 % der NM. Zwischen Cutisödem und Melanomtyp läßt sich kein Zusammenhang herstellen. Für das Kriterium Elastose besteht eine enge Korrelation mit der epidermalen Atrophie im Randbereich, und eine Häufung bei älteren Patienten (Median 59 Jahre). Das Kriterium Cutisödem ist häufig mit Erosion oder Ulzeration über dem Tumor verknüpft.

Eine prognostische Bedeutung kommt beiden Kriterien nicht zu.

c) Desmoplasie

In dieser Untersuchung wurden 3 desmoplastische Melanome beobachtet (von 262, = 1 %).

Fall 433: Patient L.S., 71 Jahre alt

Der Patient wies bei Aufnahme einen 25:17 mm großen, blaß-rötlichen, makroskopisch ulzerierten Tumor am linken Nagelbett eines Fingers auf.

Die Histologie ergab ein sehr tief infiltrierendes (Mikrostadium 5, vertikaler Durchmesser über 3 mm), spindellelliges malignes Melanom. Neben den spindellelligen Anteilen lagen auch pseudoalveoläre, globoidzellige Komponenten vor, jedoch insgesamt ein völlig amelanotischer Tumor. Das entzündliche Infiltrat war nur sehr spärlich. Der Patient verstarb einen Monat nach Aufnahme in die Dermatologische Klinik.

Fall 467: Patientin F.W., 74 Jahre alt

Die Patientin hatte einen 15:7 mm großen schwärzlichen, kaum erhabenen und nicht exulzerierten Tumor auf der rechten Wange.

Die Histologie ergab ein typisches LMM, auf randatrophischer, elastotischer Haut. Der Tumor infiltriert ins

Stratum reticulare (Mikrostadium 4) und besteht aus ungeordnet liegenden globoidzelligen Elementen. Die begleitende Entzündung ist herdförmig und diffus, mittelstark ohne Plasmazellen. Eine Gefäßreaktion liegt nicht vor. Vereinzelte Blasen zellen sind im Tumor eingestreut.

Die Patientin lebt 7 Jahre nach der Excision des Tumors ohne Metastasen.

Fall 503: Patientin E.W., 18 Jahre alt

Die Patientin wies einen 6:6 mm großen Tumor über der linken Mamille auf, der knotig auf unveränderter Haut wuchs, und erst seit kurzem bestanden hätte. Die Histologie zeigt ein malignes Melanom, ohne intra-epidermale Übergangszone. Die Epidermis über dem Tumor ist druckatrophisch und retikulär akanthotisch. Der Tumor ist gemischt spindel- und globoidzellig, das Infiltrat mit vielen Plasmazellen durchsetzt. Die Infiltrationstiefe ist Mikrostadium 4. Die umgebende Cutis zeigt eine ausgeprägte Gefäßvermehrung und neben der Desmoplasie eine aktinische Elastose.

Die Patientin lebt, 13 Monate nach Excision, ohne Metastasen und Lokalrezidiv.

3.2.4 Entzündungsreaktion

Das entzündliche Infiltrat ist beim malignen Melanom praktisch immer vorhanden. Im Folgenden wird die Intensität der Entzündungsreaktion und das Auftreten von Plasmazellen und Granulozyten untersucht.

a) Verteilung und Intensität der Entzündungsreaktion

Die Häufigkeiten der beobachteten Parameter für alle 262 Fälle ist in der folgenden Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15 Verteilung und Intensität der Entzündung

	fokal -----	diffus/ bandförmig	Summe -----
schwach	51 (19,5%)	35 (13,4%)	86 (32,8%)
mittel bis stark	122 (46,6%)	49 (18,7%)	171 (65,3%)
Summe	173 (66,0%)	84 (32,0%)	257 (98,1%)

Anmerkung: Bei 6 Fällen ist die Entzündung unbestimmt.

Die Stärke der Entzündung zeigt sich von Alter, Geschlecht und Lokalisation weitgehend unabhängig. Hingegen besteht eine gewisse Abhängigkeit der Intensität der Entzündung von der Eindringtiefe des Tumors. Melanome der Mikro-stadien 4 und 5 weisen häufiger eine schwache Entzündung auf, als Melanome der Mikro-stadien 2 und 3.

Bezogen auf den Melanomtyp zeigen LMM in einem höheren Prozentsatz mittelstarke oder starke Entzündung als SSM oder NM (Tabelle 18). Prognostisch besteht kein signifikanter Einfluß der Stärke der Entzündung, hingegen haben Patienten mit diffusem entzündlichem Infiltrat eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit fokalem Infiltrat (Tabelle 16).

Tabelle 16 Entzündung und Prognose: 5-JÜR $\pm$ 2s
Fallzahlen siehe Tabelle 15

	fokal -----	diffus od. bandförmig	Gesamt -----
schwach	59,0% $\pm$ 15,9%	79,5% $\pm$ 18,3%	66,7% $\pm$ 12,1%
mittel bis stark	71,9% $\pm$ 10,3%	81,3% $\pm$ 15,5%	74,6% $\pm$ 8,6%
Gesamt	67,1% $\pm$ 7,7%	80,5% $\pm$ 11,3%	

In einem Fall, einem ALM, fehlte jede den Tumor begleitende Entzündungsreaktion:

Fall 250: Patientin K.K., 70 Jahre alt

Die Patientin wies ein 27:9 mm messendes malignes Melanom an der Fußsohle auf.

Die Histologie ergab ein diffus pigmentiertes Melanom im Mikrostadium 4, ohne entzündliches Infiltrat. Zu beiden Seiten liegt eine kurze, für ein ALM, teilweise auch für ein SSM typische Übergangszone vor. Der Tumor besteht aus relativ gleichförmig dicht alveolär aggregierten polygonalen Zellen. Die Epidermis über dem Tumor ist durch die Tumormasse vorgewölbt und zentral exkoriiert.

Die Patientin verstarb 4 Monate nach der Primärtherapie.

b) Plasmazellen

Ein geringer Anteil an Plasmazellen lag in 70 Fällen (26,7 %) vor, ausgesprochen viele Plasmazellen in 33 Fällen (12,6 %). In den übrigen Fällen waren dem entzündlichen Infiltrat keine Plasmazellen beigemischt. Es scheint ein Zusammenhang zwischen den Plasmazellen und dem Alter der Patienten und ebenfalls mit der Lokalisation des Melanoms zu bestehen. Patienten mit vielen Plasmazellen in der Umgebung des Tumors waren im Durchschnitt älter (56 Jahre) als Patienten mit wenigen Plasmazellen oder ohne diese (50 Jahre). Den Zusammenhang mit der Lokalisation gibt die Tabelle 17 wieder. Melanome mit plasmazellreichen Infiltrat sind signifikant ($p < 0,05$) gehäuft an Kopf und Rumpf lokalisiert.

Tabelle 17 Plasmazelluläres Infiltrat und Lokalisation

	<u>Kopf/Hals</u>	<u>Rumpf</u>	<u>ob.Extr.</u>	<u>u.Extr.</u>
keine Plasmaz. (n=154)	11,7%	22,7%	15,6%	49,4%
wenige Plasmaz. (n= 70)	18,6%	34,3%	17,1%	30,0%
viele Plasmaz. (n= 33)	21,2%	42,4%	15,2%	21,2%
alle Patienten (n=262)	14,9%	28,2%	16,0%	40,5%
Anmerkung: Bei 5 Patienten ist dieses Kriterium unbestimmt.				

Keine Korrelation besteht zwischen plasmazellulärem Infiltrat und dem Melanomtyp (Tabelle 18). Prognostisch schneidet die Gruppe der Patienten mit vielen Plasmazellen im entzündlichen Infiltrat signifikant schlechter ab (5-JÜR $49,0\% \pm 23,2\%$) als die Komplementärgruppe mit wenigen oder keinen Plasmazellen (5-JÜR $75,8\% \pm 7,5\%$).

c) Granulozyten

In 64 Fällen (26,8 %) finden sich viele polymorphkernige Granulozyten, vorwiegend Neutrophile, aber auch Eosinophile. In der Gruppe mit vielen Granulozyten befinden sich vermehrt NM (31,4 %), viele dieser Melanome sind druckatrophisch (70 %) und bei fast allen findet sich Erosion oder Ulzeration (93 %).

Die Prognose dieser Gruppe ist jedoch nicht, wie erwartet, viel schlechter als die der Komplementärgruppe. Die Überlebensraten unterscheiden sich um 7 %, der Unterschied ist nicht signifikant.

Tabelle 18 Entzündungsreaktion und Melanomtyp

		<u>mittlere bis</u> <u>starke Entz.</u>	<u>viele</u> <u>Plasmaz.</u>	<u>viele</u> <u>Granulozyten</u>
LMM	(n= 21)	16(76,2%)	4(19,0%)	9(42,9%)
SSM	(n=137)	91(66,4%)	12(8,8%)	27(19,7%)
NM	(n= 64)	41(64,1%)	10(15,6%)	22(34,4%)
ALM	(n= 17)	10(58,8%)	3(17,6%)	6(35,3%)
Gesamt	(n=239)	158(66,1%)	29(12,1%)	64(26,8%)

3.2.5 Eindringtiefe des Tumors

Es ist wichtig, die Eindringtiefe nicht nur in Mikro-stadien zu bestimmen, sondern auch den vertikalen Tumordurchmesser zu messen, da das Melanom endo- und exophytisch wachsen kann, verdrängend und diffus infiltrierend.

a) Mikrostadium

Die Verteilung der Mikrostadien auf die Melanomtypen ist in Tabelle 19 wiedergegeben.

<u>Tabelle 19</u> Mikrostadium und Melanomtyp		<u>Mikrost.2</u>	<u>Mikrost.3</u>	<u>Mikrost.4</u>	<u>Mikrost.5</u>
LMM	(n= 21)	4 (19,0%)	7 (33,3%)	8 (38,1%)	1 (4,8%)
SSM	(n=137)	27 (19,7%)	61 (44,5%)	47 (34,3%)	2 (1,5%)
NM	(n= 64)	1 (1,6%)	25 (39,1%)	31 (48,4%)	4 (6,3%)
ALM	(n= 17)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	7 (41,2%)	5 (29,4%)
Summe	(n=239)	34 (14,2%)	95 (39,7%)	93 (38,9%)	12 (5,0%)
Anmerkung: Bei 5 Fällen ist das Mikrostadium unbestimmt.					

Auffällig ist, daß die prozentuale Verteilung der Mikro-stadien beim LMM nicht besser als beim SSM ist. Weiterhin fällt der geringe Prozentsatz von Melanomen im Mikro-stadium 5 auf (5,0 %), und ein NM, welches das Mikro-stadium 2 nicht überschreitet. Von diesem Fall wird im Folgenden eine Kurzkasuistik gegeben.

Fall 12: Patientin J.A., 39 Jahre alt

Die Patientin wies einen 12:8 mm messenden, 2 mm erhabenen Pigmenttumor in der medialen Rückenfurche auf. Mikroskopisch findet sich ein 2,5 mm dickes, erodiertes malignes Melanom aus dicht gedrängten Nestern atypischer globoider Melanozyten. Angesichts einer breiten wabigen Ödemzone, die sich auch auf die seitlichen Abschnitte fortsetzt, wird das Stratum reticulare corii nicht erreicht. In keinem der Stufenschnitte findet sich eine präblastomatöse intra-epidermale Übergangszone.

Bei der Analyse der Korrelation anderer Kriterien mit dem Mikrostadium läßt sich kein Zusammenhang von Geschlecht bzw. Lokalisation mit dem Mikrostadium erkennen. Hingegen scheint ein Zusammenhang mit dem Alter und dem größten horizontalen Durchmesser zu bestehen (Tabelle 20).

<u>Tabelle 20</u> Mikrostadien und Alter bzw. größter horizontaler Durchmesser (Medianwerte)		
	<u>Alter</u>	<u>Durchmesser</u>
Mikrostadium 2	48 J.	13 mm
Mikrostadium 3	50 J.	16 mm
Mikrostadium 4	53 J.	17 mm
Mikrostadium 5	58,5 J.	22 mm

b) vertikaler Tumordurchmesser

Die wichtigste Bedeutung der Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers liegt in der Einordnung in eine low-risk und eine high-risk Kategorie. Low-risk Melanome sind definiert als Melanome im Mikrostadium 2 und Melanome im Mikrostadium 3, wenn diese einen geringeren Querdurchmesser als 0,76 mm aufweisen.

<u>Tabelle 21</u> Risiko und Melanomtyp				
		<u>low risk</u>	<u>high risk</u>	<u>unbestimmt</u>
LMM	(n= 21)	4(19,0%)	15(71,4%)	2(9,5%)
SSM	(n=137)	31(22,6%)	101(73,7%)	5(3,6%)
NM	(n= 64)	1(1,6%)	59(92,2%)	4(6,3%)
ALM	(n= 17)	1(5,9%)	13(76,5%)	3(17,6%)
Summe	(n=239)	37(15,5%)	188(78,7%)	14(5,9%)

3.3 Validität der histologischen Kriterien für die Typdiagnose

Bei dieser Untersuchung zeigte sich, daß einige histologische Kriterien, die normalerweise nicht zur Stellung der Typdiagnose herangezogen werden, eine gute Korrelation zum LMM oder SSM aufweisen. In den folgenden Tabellen wird für das LMM und das SSM dargestellt, wie groß die Validität dieser Kriterien, ausgedrückt in Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit gegenüber dem jeweils komplementären Melanomtyp, ist.

Tabelle 22 Validität zusätzlicher Kriterien
für das LMM (gegenüber dem SSM)

	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Genauigkeit</u>
dysplastisches Follikelepithel	33,3%	94,5%	89,1%
Randatrophie	100,0%	63,3%	66,5%
spindelförmiger Tumorzelltyp	42,9%	96,3%	91,6%
kompakte Tumorararchitektur	52,4%	92,7%	89,1%
mittlere bis starke Pigmentation	81,0%	56,9%	59,0%
solare Elastose	66,7%	92,7%	90,4%
mittlere bis starke Entzündung	76,2%	58,3%	59,8%

Tabelle 23 Validität zusätzlicher Kriterien
für das SSM (gegenüber dem LMM)

	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Genauigkeit</u>
Pigment im Stratum corneum	48,2%	95,1%	68,2%
blockartige Akanthose	36,5%	92,2%	60,3%
leistenförmige oder blockartige Akanthose	69,9%	91,2%	78,7%
dicht alveoläre Tumorararchitektur	62,8%	95,1%	76,6%

4. Diskussion

4.1 Beschaffenheit der Epidermis

Die Randatrophie kann als präexistente Veränderung gelten, welche durch solare Schädigung der Haut hervorgerufen wird. Diese solare Schädigung ist ein ursächlicher Faktor bei der Entstehung einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa (Lentigo maligna). Aus diesem Grund muß ein LMM, das per definitionem aus einer M.c.p. entsteht, immer auf atrophischer Haut vorliegen. Auf diese Tatsache weisen verschiedene Autoren hin (34, 42, 43, 51). Hingegen bemerken Clark et al. (14) und McGovern (58), daß ein LMM auch ausnahmsweise auf nicht exponierten Körperpartien vorkommen kann.

Es sollte betont werden, daß ebenso SSM und NM auf atrophischer Epidermis vorliegen können, da die dem SSM zugehörige Prämelanose offensichtlich unabhängig von der Sonnenexposition auftritt. Stark atrophische Haut schließt somit die Existenz eines SSM oder NM keineswegs aus. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich insgesamt 5 SSM (davon 3 histologisch eindeutige SSM) auf atrophischer Haut im Gesicht.

Die bessere Prognose der Patienten mit randständig atrophischer bzw. verschmälterter Epidermis bedarf noch einer weiteren Abklärung. Sie kann jedenfalls nicht durch die Häufung der LMM erklärt werden, da diese in der vorliegenden Untersuchung keine bessere Prognose haben als die SSM.

Für die Bedeutung dysplastischer Haarfollikel für die Differentialdiagnose der Melanomtypen gilt ähnliches wie für die Randatrophie. Auch hier ist die Häufung beim LMM bemerkenswert, aber nicht beweisend für ein LMM, da präblastomatöse Haarfollikel auch beim SSM vorkommen. Auch Clark et al. (16) und Loparsri u. Mihm (51) bringen dieses Kriterium in Zusammenhang mit dem LMM.

Das Pigment im Stratum corneum der Epidermis im Bereich der präinvasiven Randzone ist auf die Abstoßung intra-epidermaler Melanozyten zurückzuführen. Naturgemäß ist dieses Merkmal meist beim SSM zu beobachten (14), da hier die prämaligen Zellen pagetoid in allen Schichten der Epidermis verteilt sind. Hornstein (34) weist auf den akanthotischen Strom hin, der die Zellen ins Stratum corneum treibt. Couperus u. Rucker (18) finden unter 141 Fällen in 8% Tumorzellen im Stratum corneum oder im Stratum granulosum und in 7% Pigment im Stratum corneum. Dieses Kriterium spricht eher für das SSM, als für das LMM, schließt aber das LMM nicht ganz aus.

Im Gegensatz zu den Epidermisveränderungen im Randbereich des Tumors sind die Veränderungen über dem Tumor im wesentlichen auf das vertikale, und meist exophytische Wachstum zurückzuführen.

Die Akanthose ist sicher die auffallenste Alteration der Epidermis über dem Tumor. Leider sind bisher kaum Zahlen veröffentlicht worden, wie oft blockartige und retikuläre Akanthose beobachtet wurden. Nur Allen u. Spitz (1) unterscheiden zwischen blockartiger Akanthose ("simple diffuse acanthosis or epidermal thickening") und retikulärer, spinnennetzartiger Akanthose ("acanthosis with pseudo-epitheliomatous downgrowth of the pegs into the dermis"). Sie finden die erste Form in nur 13% und die zweite Form in nicht weniger als 72% aller untersuchten Melanome (insgesamt 387). Dies liegt wahrscheinlich an einer anderen Definition der Kriterien. Möglicherweise rechnet Allen auch die sogenannte Kragenzone, die den Tumor seitlich abgrenzt, zur retikulären Akanthose. Allen u. Spitz (1) weisen auch auf zwei weitere sehr wichtige Punkte hin: zum einen ist bei Hautmetastasen des malignen Melanoms meist keine Akanthose zu beobachten, und zum anderen ist die Akanthose auch häufig in der Randzone neben dem infiltrierenden Tumor zu beobachten.

Viele Autoren (16, 34, 42, 43, 51) bringen die Akanthose (gemeint ist wahrscheinlich die blockartige Akanthose) in Zusammenhang mit dem SSM. Kühnl-Petzoldt (42) fordert für die Diagnose eines SSM den Nachweis der Akanthose im Randbereich oder über dem Tumor. Dieser Auffassung kann nicht voll entsprochen werden. Zum einen gibt es auch LMM, deren Epidermis über dem Tumor akanthotisch ist, und zum anderen weisen nicht alle SSM Akanthose im Randbereich auf. Wenn jedoch der Randbereich akanthotisch ist, spricht das ebenso stark für ein SSM, wie der Nachweis von Pigment im Stratum corneum über der präinvasiven Randzone.

Die Druckatrophie wird in der Literatur kaum beachtet, jedoch wird der eng damit verknüpften Erosion bzw. Ulzeration große Aufmerksamkeit geschenkt. Couperus u. Rucker finden in 47% von 141 Fällen Ulzeration der Epidermis vor. Huvos (36) findet unter 72 Melanomen 44% mit Ulzeration. Allen u. Spitz (1), Lund u. Kraus (52) und McGovern (58) weisen darauf hin, daß es vor allem die großen, prognostisch ungünstigen Tumoren sind, die ulzerieren. Auf die schlechtere Prognose bei ulzerierten Melanomen verweisen auch Larsen u. Grude (49), McGovern (58), Beyerlein (8) und Huvos (36). Es sollte noch einmal betont werden, daß die Ulzeration von sehr kleinen Verletzungen der Epidermis bis zum Verlust der Epidermis reichen kann. Letzteres verhindert die Entscheidung, ob ein primäres Melanom, oder eine Hautmetastase vorliegt (18).

4.2 Beschaffenheit des Tumors

Oft beschrieben wurden die Unterschiede der Tumorzellen beim malignen Melanom. Die meisten Autoren (18, 26, 27, 37) unterscheiden nur überwiegend epitheloidzellige, überwiegend spindelzellige und gemischtzellige Tumoren. Lund (52) grenzt ab: dendritische, große epitheloide, kleine nävoide, spindelige und bizarre Zellen. Synonyma sind fusiform für spindelig, lymphozytenähnlich und kleinzellig für nävoid. Hornstein (34) und Ten-Seldam (72) beschreiben als Seltenheit blasenzellige (ballonzellige, Sebozyten-ähnliche) Melanozyten. Hula (35) berichtet von einem Fall eines Melanoms aus hellen Klarzellen. Alle diese Zelltypen kommen nur selten ganz rein in einem Tumor vor. Meist sind sie untereinander vermischt, scharf voneinander abgegrenzt oder mit fließenden Übergängen. Für die Zuordnung der Zelltypen zu den Melanomtypen herrscht weitgehend Einigkeit darüber, daß ein rein spindelzelliges oder gemischt spindel- und globoidzelliges Melanom häufig ein LMM ist, während die umgekehrte Aussage, daß ein epitheloidzelliges Melanom meist ein SSM ist, nicht möglich ist. Gertler u. Thormann (27) und Gartmann u. Tritsch (26) fanden keinen Einfluß des Tumorzelltypes auf die Prognose, was sich mit unseren Beobachtungen deckt. Dagegen finden Larsen u. Grude (48) eine bessere Prognose der spindelzelligen Melanome.

Bemerkenswert an diesem Kriterium ist, daß beim primären malignen Melanom, wie erwähnt, ein großer Polymorphismus beim Tumorzelltyp herrscht, auch und gerade in einer Läsion. Dagegen finden sich in den Metastasen und Lokalrezidiven dieser polymorphen Melanome meist nur ein oder zwei Tumorzellklone, die offensichtlich am schnellsten metastasiert haben (siehe auch Ehring et al. (24)).

Parallel zum Tumorzelltyp lassen sich zwei vorherrschende Formen der Tumorarchitektur beschreiben, der alveoläre Bau bei globoidzelligen und polygonalzelligen Tumoren und der faszikuläre Bau (hier zu den kompakten gerechnet) bei den spindelzelligen Melanomen. Ebenso wie beim Tumorzelltyp

treten diese beiden Hauptformen nur selten ganz rein in einem Tumor auf, sondern liegen meist gemischt vor, wobei die alveoläre Komponente meist dominiert. Couperus u. Rucker (18) finden bei 81 % der Melanome alveoläre Architektur, Miescher (62) findet von 20 Melanomen 11 (55 %) mit rein alveolärem Bau, 5 (25 %) mit gemischt faszikulär und alveolärer Architektur und immerhin 4 (20 %) rein faszikuläre Melanome. Clark et al. (14) weisen ebenfalls auf die alveoläre Struktur maligner Melanome hin, und beschreiben diese als "small discrete nests" und "numerous small tumor nests". Die Größe dieser Nester schwankt sehr beträchtlich, zwischen wenigen Melanozyten bis zu riesigen Nestern. Miescher (62) erwähnt auch, daß die Melanome auch kompakt und verstreut gebildet sein können. Durch die sehr vielgestaltige Tumorarchitektur ahmt das Melanom manchmal andere benigne und maligne Tumoren nach: das Fibrosarkom (bei kleinen amelanotischen dendritischen Zellen in geflechtartiger Anordnung), das Schwannom, das atypische Fibroxanthom, das retikulohistiozytäre Granulom und den extramammären M. Paget. Details der Differentialdiagnose erläutern Lund u. Kraus (52). Die Tumorarchitektur ist allerdings wenig brauchbar für die Differentialdiagnose der Melanomtypen, da jede Form bei jedem Melanomtyp vorkommen kann.

Die Pigmentierung ist ein ebenso wechselhaftes wie subjektives Kriterium. Larsen (48) findet bei 669 Melanomen 15 % amelanotische, 58 % mäßig fokal pigmentierte, 23 % schwach oder mäßig diffus pigmentierte und 3 % stark oder sehr stark pigmentierte Melanome. Couperus u. Rucker (18) finden schwache Pigmentierung in 23 %, mäßige in 65 %, starke in 8 % und amelanotische Melanome in 4 %. Clark et al. (14) weisen darauf hin, wie schwierig es ist, zu bestimmen, ob ein Melanom wirklich amelanotisch ist. Sie fordern für diesen Nachweis die Anfertigung von Serienschritte, feinstrukturelle Untersuchungen und die Berücksichtigung des klinischen Bildes. Allein aufgrund der Histologie finden sie 8,1 % amelanotische Melanome. In dieser Untersuchung lag der Prozentsatz bei 5,3%. Die Beobachtung, daß LMM stärker pigmentiert sind als

andere Melanome, bestätigen viele Autoren (16, 48, 51). Den von uns beobachteten Einfluß der Pigmentierung auf die Prognose bestätigt nur Larsen (48). Allen u. Spitz (1) und McGovern (58) fanden keinen Zusammenhang. Da jedoch die Stärke der Pigmentierung mit zunehmenden Mikrostadium abnimmt, ist eine Signifikanz der Pigmentierung abzulehnen.

Von Broders (12) wird ein Ausspruch des Begründers der Mayo-Klinik (Rochester, Minnesota) Dr. W.W. Mayo über die Wachstumsform bei Karzinomen zitiert: "A cancer that comes to you is less malignant than one that goes away from you". Das Melanom macht hier eine Ausnahme. Kühnl-Petzoldt und Kalkoff (43), Anderson (3) und Little (zitiert nach Hornstein (34)) ordnen exophytischen Tumoren eine schlechtere Prognose zu, was anhand der hier dargestellten Resultate bestätigt werden kann. Die schlechtere Prognose exophytischer und pedunkulärer Melanome läßt sich vermutlich auf folgende Faktoren zurückführen: 1) auf den größeren vertikalen Durchmesser, 2) auf die größere Neigung zu Erosion und Ulzeration, 3) auf die qualitativ und quantitativ besonders ausgeprägte Vaskularisation am Tumorpole.

Als letztes Kriterium des Tumors untersuchten wir die Nävusreste. Die Angaben über die Häufigkeit von Nävusresten schwankt zwischen 9,6% (16) und 87% (Das Gupta, zitiert von Lopansri u. Mihm (51)). Clark et al. (16) und Lopansri u. Mihm (51) halten die Entstehung der drei wichtigsten Melanomtypen (LMM, SSM, NM) aus intraepidermalen Zellen eines NZN für möglich, jedoch für die Ausnahme. Mishima (27) bestreitet, daß eine Lentigo maligna und damit auch das LMM aus Nävuszellen hervorgeht. Histologisch ist der Übergang von den Nävusresten zum Melanom meist scharf, kann jedoch auch fließend sein. Es gibt auch Melanome mit überwiegenden Nävusanteilen ("Minimal deviation melanoma").

Zusammengefaßt zeigt die Betrachtung des Tumors, daß man die Diagnose des Melanomtyps nicht aus der infiltrierenden Komponente stellen kann, obwohl es einige Korrelationen der auf den Tumor bezogenen Kriterien mit dem Melanomtyp gibt. Die histologische Diagnose des Melanomtyps ist daher unmöglich, wenn nicht die Randbereiche des Tumors zur histologischen Beurteilung vorliegen, sondern nur der Tumor selbst oder Metastasen davon.

4.3 Begleitende dermale Veränderungen

Die so häufigen Veränderungen an den kleinen Endgefäßen wurden bisher kaum in ihrer Häufigkeit und prognostischen Relevanz untersucht. Clark et al. (16) weisen auf die Gefäßvermehrung unter der präinvasiven Randzone des SSM hin ("new blood vessel formation"). Herzberg (31) beschreibt ausführlich die Lymphgefäßektasien beim malignen Melanom. Er findet diese in 40 % der untersuchten 100 Fälle (davon 18 nicht verwertbar) und führt die Ektasien auf die Verstopfung der feinen Lymphröhren zurück und schließt aus der Lymphgefäßektasie auf Frühmetastasierung der Melanome. Hornstein und Weidner (32, 33) finden in einer sehr sorgfältigen Analyse verschiedener Kompartimente im, neben und unter dem Tumor, Vasodilatation in 69 von 100 Fällen (am häufigsten unmittelbar unter dem Tumor, in 57 %), und verstärkte Gefäßproliferation in 76 % der Fälle. Hornstein u. Weidner (33) weisen auch die prognostische Bedeutung der verstärkten Vascularisation nach. Sowohl die Fälle mit Gefäßproliferation als auch die Fälle mit Gefäßdilatation wiesen einen ungünstigeren Verlauf auf. Obwohl in dieser Untersuchung die Häufigkeiten geringer sind (was an der Subjektivität der Beurteilung und an einer geringfügig anderen Definition der Kriterien liegt), läßt sich der ungünstige Einfluß der Gefäßdilatation und -proliferation hier mittels der alterskorrigierten 5-Jahresüberlebensraten voll bestätigen. Der Tumortyp (Melanomtyp nach Clark) hat wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Art und Stärke der Gefäßreaktion. Eine auffällige Korrelation der Gefäßreaktion mit anderen histologischen Kriterien ließ sich nicht finden.

Völlig anders beurteilt werden müssen die subepidermalen Veränderungen Cutisödem und aktinische Elastose. Beides sind reaktive Alterationen auf exogene Einflüsse. Es ist daher, ähnlich wie bei der Randatrophie, ein Zusammenhang zwischen Elastose und Häufigkeit eines LMM anzunehmen (51, 58). Diese läßt sich tatsächlich nachweisen, als Kriterium

für die Differentialdiagnose der Melanomtypen läßt sich die Elastose jedoch nur beschränkt verwenden, da nicht alle LMM auf elastotischer Haut auftreten und auch andere Melanomtypen auf solar geschädigter Haut beobachtet werden. Das Kriterium Cutisödem besitzt ebenfalls keine eigenständige Bedeutung. Da es gehäuft mit einer Druckatrophie und einer Ulzeration der Epidermis vorkommt, ist es als zusätzliches Anzeichen einer mechanischen Irritation des Tumors zu werten. In diesem Zusammenhang müßte ein negativer Einfluß auf die Prognose bestehen, der sich allerdings hier nicht bemerkbar machte. Die Überlebensraten der Gruppen mit und ohne histologisch erkennbares Cutisödem waren praktisch identisch.

Desmoplastische Melanome wurden zuerst von Conley (17) beschrieben. Die Bezeichnung "Desmoplasie" geht auf Kromayer (41) zurück, der eine von ihm postulierte Umwandlung von Nävuszellen in Bindegewebszellen danach benannte. Clark et al. (16) und Reed et al. (70) bevorzugen die Bezeichnung "Fibroplasie". Conley et al. stellen zur Diskussion, ob das Kollagen von den malignen Melanozyten oder von Bindegewebszellen als Reaktion auf das MM in excessiver Menge produziert wird. Labreque u. Winkelmann (42) führen die Desmoplasie auf eine Überreaktion der Fibroblasten zurück. Sie finden, ebenso wie Conley et al., eine Bevorzugung der desmoplastischen Melanome auf einer Lentigo maligna im Kopf- und Halsbereich, und dementsprechend häufig mit einer Elastose vergesellschaftet. Auch zwei (von drei) unserer desmoplastischen Melanome wuchsen auf elastotischer Haut. Das dritte war allerdings ein subunguales Melanom, bei dem die Desmoplasie bisher noch nicht beschrieben wurde. Nach den Befunden von Labreque u. Winkelmann und Lopansri (51) sind die desmoplastischen Melanome dem LMM zuzuordnen. Nach unseren Befunden ist allerdings diese Zuordnung nicht unproblematisch, obwohl bisher noch kein desmoplastisches SSM beschrieben wurde.

4.4 Entzündungsreaktion

Das entzündliche Infiltrat ist ein konstant zu beobachtendes und häufig diskutiertes Merkmal des malignen Melanoms. Es wird vor allem in Hinblick auf die Prognose der Tumorkranken analysiert. Bei einer verstärkten Entzündung finden Gartmann u. Tritsch (26) und Illig u. Paul (32) eine bessere Prognose, hingegen verneinen Larsen u. Grude (49) und Weidner u. Hornstein (77) einen solchen Zusammenhang (weitere Literatur bei Korting et al. (40) und Weidner u. Hornstein (77)). Unsere Befunde deuten auf einen schwachen, nicht signifikanten Einfluß hin. Interessant ist jedoch der Vergleich der Gruppen mit diffusem (schwachem oder starkem) und fokalem (schwachem oder starkem) Infiltrat. Der signifikante Unterschied der Überlebensraten läßt verschiedene Deutungen zu. Möglicherweise verursacht ein in seiner Antigenität homogener Tumor eine wirkungsvollere diffuse Immunreaktion als ein inhomogener Tumor, oder die fokale Entzündungsreaktion deutet auf eine insuffiziente Abwehrlage hin.

Der Einfluß des Melanomtyps auf die Stärke der Entzündungsreaktion scheint so zu sein, daß LMM eine stärkere Entzündungsreaktion verursachen als SSM (14, 16, 34, 58) und SSM wiederum stärker entzündet sind als NM (16). An dem Krankengut dieser Untersuchung bestätigen sich diese Zusammenhänge nicht, möglicherweise wegen der zu geringen Fallzahl. Hingegen kann die Beobachtung von Larsen u. Grude (49) und Allen u. Spitz (1) bestätigt werden, daß bei eher oberflächlichen Melanomen eine stärkere Entzündung auftritt als bei tiefer infiltrierenden (Mikrostadium 4 und 5). Allerdings weisen Weidner u. Hornstein (77) darauf hin, daß die Entzündung bei kleinen Tumoren stärker gewertet wird, als bei großen fortgeschrittenen Melanomen. Deshalb sollte man in jeder Untersuchung angeben, ob die Stärke der Umgebungsreaktion absolut oder in Relation zur Größe des Tumors bewertet wurde. In dieser Untersuchung trifft das letztere zu.

In relativ wenigen Fällen (hier in einem Achtel der Fälle) sind dem entzündlichen Infiltrat ausgesprochen viele Plasmazellen beigemischt. Weidner u. Hornstein (77) finden "vermehrte Plasmazellen" in 37 von 100 Fällen, am häufigsten, in 33 %, unmittelbar unter dem Tumor. Weidner u. Hornstein weisen statistisch einen ungünstigen Einfluß der verstärkten Beteiligung von Plasmazellen nach (77) und vermuten als Ursache eine insuffiziente immunologische Abwehrreaktion. Der ungünstige Einfluß der Plasmazellen kann hier aufgrund der alterskorrigierten 5-Jahresüberlebensrate bestätigt werden.

Ebenfalls bestätigt werden kann der Trend zur schlechteren Prognose beim Vorkommen von neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten, wie er von Weidner u. Hornstein (77) beschrieben wird. Die Granulozyten fungieren hier, ähnlich wie das Cutisödem oder die Druckatrophie, als Indikatoren einer mechanischen Irritation. Weidner u. Hornstein finden eosinophile Granulozyten in 19 % und neutrophile Granulozyten in 51 %, insbesondere unter dem oberen Tumorpol. Auch Larsen u. Grude (49) finden gehäuft neutrophile Granulozyten bei Ulzeration.

4.5 Invasionstiefe des Tumors

Die Mikrostadien wurden zuerst durch Clark et al. (14) definiert, um die Prognose beim malignen Melanom besser abschätzen zu können. Breslow (10, 11) findet im vertikalen Tumordurchmesser ein weiteres wichtiges prognostisches Kriterium. Beide Kriterien werden routinemäßig eingesetzt. Melanome im Mikrostadium 2 und Melanome im Mikrostadium 3, deren vertikaler Durchmesser 0,75 mm nicht übersteigt, gelten als low-risk-Melanome. Diese low-risk-Melanome werden in Erlangen keiner elektiven Dissektion oder hypertermen Extremitätenperfusion zugeführt (75).

Hornstein (34) weist auf verschiedene mit der Bestimmung der Mikrostadien verbundene Schwierigkeiten hin. Zum einen ist es häufig schwierig, aufgrund Akanthose, großflächiger Ulzeration, Cutisödem und solarer Elastose zwischen den Levels klar zu unterscheiden, insbesondere zwischen Level 3 und 4. Exophytisch wachsende Melanome ziehen häufig das Umgebungsstroma mit nach oben (34, 71), und verwischen damit ebenfalls die Mikrostadien. Exophytische Melanome können schon eine beträchtliche Größe erreicht haben, bevor sie ins Stratum reticulare infiltrieren. Hornstein (34) und Smith (71) halten daher die Einteilung in Mikrostadien für pedunkuläre Melanome nicht für anwendbar.

Wie eine Sammelstatistik von Hermanek et al. (29) zeigt, differiert die Verteilung der Mikrostadien beträchtlich von Autor zu Autor. Mikrostadium 2 wird in einer Frequenz zwischen 2% und 40% beobachtet, Mikrostadium 3 von 26% bis 36%, Mikrostadium 4 von 24% bis 51%, Mikrostadium 5 von 6% bis 18%. Diese Unterschiede mögen auf einer unterschiedlichen subjektiven Bewertung, einer verschiedenen histologischen Aufarbeitung, auf der Frühdiagnose und an einer Selektion des Krankengutes beruhen.

Eine Abhängigkeit der Invasionstiefe vom Melanomtyp findet Smith (71): Mikrostromium 2 ist in den von ihm berichteten Fällen (510 Fälle) zu 45,7% beim LMM vertreten, zu 16,9% beim SSM und zu 3,5% beim NM. Auch in dieser Untersuchung dominieren bei Melanomen mit seitlicher intraepidermaler Komponente (LMM und SSM) die geringen Mikrostromien, allerdings nicht so ausgeprägt wie bei Smith (71). Kühnl-Petzold (43) findet gehäuft Melanome mit geringen Mikrostromien bei Frauen. Wir finden einen entgegengesetzten Trend, die Mikrostromien 2 und 3 treten gehäuft bei Männern auf, das Mikrostromium 4 gehäuft bei Frauen. Der Unterschied liegt allerdings nicht über dem 95%-Niveau und ist somit nicht signifikant.

Anderson (3) schreibt, daß die Eindringtiefe nicht vom Ausmaß der Exophytiehöhe her beurteilt werden kann. Wir können diese Angabe für die Mikrostromien 3 bis 5 bestätigen, bei diesen ist der Anteil pedunkulärer Melanome praktisch konstant. Hingegen fanden wir im Mikrostromium 2 keinen exophytischen Tumor.

Auch die Beobachtung von Clark et al. (16), daß das Alter durchschnittlich mit dem Mikrostromium zunimmt, kann bestätigt werden. Clark et al. finden beim Mikrostromium 2 einen Medianwert von 40 Jahren, beim Mikrostromium 4 bis 5 einen Medianwert von 52 Jahren.

4.6 Validität der histologischen Kriterien für die Typdiagnose

Unter Zuhilfenahme klinischer Informationen können zwei der hier behandelten Melanomtypen (NM und ALM) schnell histologisch diagnostiziert werden, wie in Absatz 3.1 erörtert wurde. Die Schwierigkeiten der Differenzierung zwischen SSM und LMM sind schon dadurch evident, daß 17 Fälle histologisch primär als UCM eingestuft wurden. Der Vergleich der Histologie mit dem klinischen Bild hatte ergeben, daß histologisch zu häufig LMM bzw. UCM diagnostiziert wurde und zu selten SSM. Es sind folglich histologische Kriterien zu fordern, die für das SSM sehr sensitiv sind und Kriterien, die gegenüber dem LMM sehr spezifisch sind. Die Tabellen 22 und 23 zeigen, daß für das LMM vier relativ sehr spezifische Kriterien (dysplastisches Follikel-epithel, spindelförmiger Tumorzelltyp, kompakte Tumorarchitektur und solare Elastose) nachgewiesen werden konnten. Für das SSM wurden drei recht spezifische Kriterien (Pigment im Stratum corneum, blockartige Akanthose, dicht alveoläre Tumorarchitektur) gefunden, die jedoch nur eine relativ geringe Sensitivität aufweisen.

Bei wertender Betrachtung aller Kriterien für die Differentialdiagnose zwischen SSM und LMM ist zwischen Kriterien 1. Ordnung ("sichere Kriterien") und Kriterien 2. Ordnung ("unsichere Kriterien") zu unterscheiden.

a) Diagnose eines LMM

- Kriterien 1. Ordnung:

1. Epidermale Randzone mit spindeligen Melanozyten, die dichtgedrängt palisadenförmig vertikal und/oder in ovalen Nestern horizontal an der Grenzfläche zwischen Epidermis und Dermis liegen, ohne die Basalmembran zu durchbrechen.
2. Starke Pigmentierung und hochgradige Polymorphie und Anaplasie dieser Spindelzellen. Oft maximale Kernatypien.

3. Hochgradige (selten mittelgradige) Atrophie der randständigen Epidermis in Verbindung mit solarer Elastose.

- Kriterien 2. Ordnung:

1. Befall des Follikelepithels im Randbereich des Tumors, dort ebenfalls typische Lentigo-maligna.
2. Starke Entzündungsreaktion, insbesondere unter der Randzone.
3. Aufbau des Tumors aus faszikulären Bündeln miteinander verflochtener Spindelzellen, ohne oder mit geringem Anteil epitheloidzelliger Melanomenzellen.

b) Diagnose eines SSM

- Kriterien 1. Ordnung:

1. Durchsetzung der gesamten Epidermis, meist gleichförmig (manchmal jedoch auch grenzflächenbetont) mit großen, vakuolisierten pagetoiden Zellen und Zellnestern.
2. Relative Gleichförmigkeit, Monomorphie, dieser Zellen, obwohl sie für sich einen hohen Grad an Atypie aufweisen.
3. Multiple Einzelzellinvasionen unter der präblastomatös veränderten Epidermis.

- Kriterien 2. Ordnung:

1. Pigment und abgestoßene Pigmentzellen im Stratum corneum der Epidermis im präblastomatösen Randbereich.
2. Epidermis im Randbereich meist verruciform oder verrukös, atrophische Epidermis kein Hindernis für das SSM.
3. Blockartige Epidermishyperplasie, Akanthose, über dem Tumor, oft auch schon über dem Randbereich.
4. Häufig dicht alveoläre Proliferation des Tumors, Tumorzellen dabei meist globoidzellig oder polygonal.

5. Zusammenfassung

1. 262 maligne Melanome der Haut (Primärtumoren) der Erlanger Dermatologischen und Chirurgischen Kliniken der Jahre 1967 bis 1978 wurden im Hinblick auf die Clark'sche Melanomklassifikation histologisch untersucht.
2. Für alle untersuchten Fälle wurden folgende Kriterien standardisiert retrospektiv erfaßt und statistisch ausgewertet: Veränderungen in der Epidermis (Atrophie, Ulzeration, Akanthose), Beschaffenheit des Tumors (Tumorzelltyp, Tumorarchitektur, Pigmentation, Nävusreste, Wuchsform), begleitende dermale Veränderungen (Gefäßreaktion, Cutisödem, Elastose, Desmoplasie), Entzündungsreaktion (lymphozytär, plasmazellulär und granulozytär getrennt), Eindringtiefe des Tumors (Mikrostadium), präblastomatöse Randzone und Melanomtyp nach Clark.
3. Die histologische Diagnose wurde mit der unabhängig von dieser Arbeit gefällten klinischen Diagnose verglichen. Bei Differenzen wurde eine synoptische Diagnose gefällt und allgemeine Regeln zur Stellung einer synoptischen Diagnose aufgestellt. Die Übereinstimmung der histologischen Diagnose mit der klinischen Diagnose war sehr gut, sie betrug über 80 %.
4. Als sehr spezifisch für die Diagnose LMM erwiesen sich die Kriterien dysplastisches Follikelepithel, spindelförmiger Tumorzelltyp, kompakte bzw. faszikuläre Tumorarchitektur und solare Elastose. Spezifisch für die Diagnose SSM ist Pigment im Stratum corneum, blockartige Akanthose und dicht alveoläre Tumorarchitektur.

5. Einige histologische Kriterien sind auch mit dem Alter der Patienten korreliert (Randatrophie, solare Elastose, plasmazellreiches Infiltrat, Mikrostromium), oder mit der Lokalisation der Tumoren (Randatrophie, Akanthose, Wuchsform, plasmazellreiches Infiltrat).
6. Unter dem untersuchten Krankengut befinden sich 3 desmoplastische Melanome, die nach Clark als LMM, ALM und NM klassifiziert wurden.
7. Eine oberflächliche Analyse der 5-Jahresüberlebensraten deckt viele statistisch signifikante Korrelationen der Histologie mit der Prognose auf. Eine schlechte Prognose kommt insbesondere Melanomen mit folgenden Kriterien zu: Erosion oder Ulzeration, pedunkuläre Wuchsform, Gefäßektasien, plasmazellreiches Entzündungsinfiltrat, Lokalisation am Rumpf, hohes Mikrostromium. Diese Kriterien treten häufig kombiniert auf. Für eine gute Prognose sprechen: Randatrophie, Pigment im Stratum corneum, starke Pigmentierung des Tumors, bandförmiges entzündliches Infiltrat.

6. Anhang

Alters-, Geschlechts- und Lokalisationsverteilung des untersuchten Patientenkollektivs, sowie Korrelation dieser Parameter mit der Prognose und dem Melanomtyp.

Tabelle 1 Verteilung von Lokalisation, Geschlecht und Melanomtyp

	<u>LMM</u>		<u>SSM</u>		<u>NM</u>		<u>ALM</u>		<u>unkl.</u>		<u>Summe</u>	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Kopf und Hals	4	15	3	6	5	5			1	0	13	26
Rumpf	0	1	35	15	8	8			7	3	50	27
ob. Extr. prox.	0	1	3	10	2	6			2	1	7	18
ob. Extr. dist.	0	0	1	6	1	3	1	2	0	0	3	11
unt. Extr. prox.	0	0	9	4	2	2			1	0	12	6
unt. Extr. dist.	0	0	5	40	4	18	3	11	0	8	12	77
<u>Summe</u>	4	17	56	81	22	42	4	13	11	12	97	165
	<u>21</u>		<u>137</u>		<u>64</u>		<u>17</u>		<u>23</u>		<u>262</u>	

Tabelle 2 Altersverteilung und Melanomtyp

	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>
LMM (n= 21)	70,0 J.	73,5 J.	52 J.	87 J.
SSM (n=137)	47,8 J.	47,0 J.	16 J.	79 J.
NM (n= 64)	50,5 J.	51,0 J.	26 J.	81 J.
ALM (n= 17)	61,2 J.	59,0 J.	35 J.	85 J.
alle (n=262)	51,2 J.	51,0 J.	16 J.	87 J.

Tabelle 3 (definitiver) Melanomtyp und Prognose (5-JÜR)

LMM (n= 21)	71,5 % $\pm$ 33,3 %
SSM (n=137)	76,0 % $\pm$ 9,4 %
NM (n= 64)	62,7 % $\pm$ 15,0 %
ALM (n= 17)	47,2 % $\pm$ 44,2 %

Tabelle 4 Geschlecht und Prognose (5-JÜR)

männlich (n= 97)	51,9 % $\pm$ 13,1 %
weiblich (n=165)	78,9 % $\pm$ 8,8 %

Tabelle 5 Lokalisation und Prognose (5-JÜR)

Kopf und Hals	(n=39)	69,8 % $\pm$ 22,1 %
Rumpf	(n=77)	56,5 % $\pm$ 13,6 %
obere Extremität, proximal	(n=25)	75,3 % $\pm$ 23,3 %
obere Extremität, distal	(n=14)	73,6 % $\pm$ 33,8 %
untere Extremität, proximal	(n=18)	79,8 % $\pm$ 25,5 %
untere Extremität, distal	(n=89)	76,9 % $\pm$ 11,9 %

7. Literaturverzeichnis

- (1) Allen, A.C., S. Spitz: Malignant Melanoma. Cancer 6: 1-45, 1953
- (2) Altendorf, A., H.-P. Sinn, P. Hermanek, F.P. Gall: EKIP - Ein Programmsystem zur Verarbeitung registerbezogener medizinischer Daten, insbesondere klinischer Krebsregister. EDV in Medizin und Biologie 11: 102-108, 1980
- (3) Anderson, O.: Untersuchungen über die prognostische Bedeutung der Exophytie im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren - wie Therapieart, Eindringtiefe, Längsdurchmesser - beim malignen Melanom der Haut. Diss., Freiburg i. Br. 1978
- (4) Beardmore, G.L.: The Epidemiology of Malignant Melanoma in Australia. In: McCarthy, W.H. (Hg.): Melanoma and Skin Cancer. Sidney 1972. zit. n. Elwood u. Lee (25)
- (5) Beardmore, G.L., R.L. Quinn, J.H. Little: Malignant Melanoma in Queensland: Pathology of 105 fatal Cutaneous Melanomas. Pathology 2: 277-286, 1972
- (6) Becker, S.W.: Critical Evaluation of the so-called "Junction-Nevus". J. invest. Derm. 22: 217-223, 1954
- (7) Berkson J. R.P. Gage: Calculation of Survival Rates for Cancer. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25: 270-286, 1950
- (8) Beyerlein, C.: Irritation, Tumor-"Dicke" und Exophytische Anteile des Primärtumors in ihrem Einfluß auf die Prognose des malignen Melanoms der Haut. Med. Diss., Freiburg i. Br. 1978
- (9) Braun-Falco, O.: Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45: 345-356, 1974
- (10) Breslow, A.: Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. Amer. J. Path. 55: 39-54, 1970

- (11) Breslow, A.: Tumor Thickness, Level of Invasion and Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma. Ann. Surg. 182: 572-575, 1975
- (12) Broders, A.C.: Practical Points on the Microscopical Grading of Carcinoma. New York State J. Med. 32: 667-671, 1932
- (13) Burger, M.: Die prognostische Relation zwischen Tumorlokalisation und Geschlecht beim malignen Melanom (Studie in Verbindung mit der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der DFG). Med. Diss. Erlangen 1980/1981
- (14) Clark, W.H., L. From, E.A. Bernardino, C. Mihm: The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. Cancer Res. 29: 705-727, 1969
- (15) Clark, W.H., M.C. Mihm: Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma. Amer. J. Path. 55: 39-54, 1969
- (16) Clark, W.H., A.M. Ainsworth, E.A. Bernardino, C.-H. Yang, M.C. Mihm, R.J. Reed: The Developmental Biology of Primary Human Malignant Melanomas. Semin. Oncol. 2: 83-103, 1975
- (17) Conley, J., R. Lattes, W. Orr: Desmoplastic Malignant Melanoma. Cancer 28: 914-936, 1971
- (18) Couperus, M., R.C. Rucker: Histopathological Diagnosis of Malignant Melanoma. Arch. Derm. Syph. 70: 199-216, 1954
- (19) Cutler, S.J., F. Ederer: Maximum Utilization of the Life Table Method in Analyzing Survival. J. chron. Dis. 8: 699-713, 1958
- (20) Davis, N.C., J.J. Herron, G.R. McLeod: Malignant Melanoma in Queensland. Lancet 2: 407-410, 1966
- (21) Davis, N.C., R. McLeod, G.L. Beardmore, J. Little, R. Quinn: Primary Cutaneous Melanoma: A Report from the Queensland Melanoma Project. Cancer 26: 80-107, 1976

- (22) Donellan, J., T. Seemayer, A.G. Huvos, V. Miké, E.W. Strong: Clinicopathological Study of Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. Amer. J. Surg. 124: 857-859, 1972
- (23) Dubreuilh, M.W.: De la mélanose circonscrite pré-cancereuse. Ann. Derm. Syph. (Paris) 3: 129, 205, 1912; zit. n. McGovern (57)
- (24) Ehring, F., J. Schumann, C. Straub: Die Chemotherapie beim malignen Melanom. In: Tonak, J., F. Weidner (Hg.): Das Maligne Melanom der Haut. Erlangen, Perimed, 1980
- (25) Elwood, J.M., J.A.H. Lee: Recent Data on the Epidemiology of Malignant Melanoma. Semin. Oncol. 2: 149-154, 1975
- (26) Gartmann, H., H. Tritsch: Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms. Dtsch. med. Wschr. 97: 857-859, 1972
- (26a) Gartmann, H.: Desmoplastisches malignes Melanom. Z. Hautkr. 54: 107-114, 1939
- (27) Gertler, W., Th. Thormann: Struktur und Dignität der Melanozytome. Derm. Wschr. 154: 895-900, 1968
- (28) Heite, H.-J.: Epidermiologie und Prognose. In: Tonak, J., F. Weidner (Hg.): Das Maligne Melanom der Haut. Erlangen, Perimed, 1980
- (29) Hermanek, P., O.P. Hornstein, J. Tonak, F. Weidner: Malignes Melanom. Invasionstiefe und Melanomtyp. Beitr. Path. 157: 269-282, 1976
- (30) Hermanek, P., F.P. Gall: Grundlagen der klinischen Onkologie. Baden-Baden - Köln - New York, G. Witzstrock, 1979
- (31) Herzberg, J.J.: Das Verhalten der cutanen Lymphgefäße beim malignen Melanom. Arch. klin. exp. Derm. 220: 129-141, 1964
- (32) Hornstein, O.P., F. Weidner: Vascularisation und entzündliches Infiltrat beim malignen Melanom in ihrer Beziehung zur Prognose. Arch. Derm. Forsch. 244: 224-230, 1972

- (33) Hornstein, O.P., F. Weidner: Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der "Stromareaktion" beim malignen Melanom. I. Vascularisation und Prognose. Virchows Arch., A. (path. Anat.) 359: 67-76, 1973
- (34) Hornstein, O.P., F. Weidner: Melanoma Malignum. In: Doerr, W., G. Seifert, E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie Bd. 7,2, Berlin 1979
- (35) Hula, M.: Clear Cell Melanoblastoma. Dermatologica 146: 86-89, 1973
- (36) Huvos, A.G., V. Miké, M.J. Donellan, T. Seemayer, E.W. Strong: Prognostic Factors in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. Amer. J. Path. 71: 33-46, 1973
- (37) Illig, L., E. Paul: Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms. Med. Welt 25: 1017-1027, 1974
- (38) Jung, E.G., A. Bersch, C. Köhler: Lichtexposition und Lokalisation. Arch. Derm. Res. 244: 195-200, 1972
- (39) Kalkoff, K.W., Chr. Kühnl-Petzoldt: Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh vom superficial spreading melanoma und zur Klassifizierung der Melanome. Hautarzt 24: 463-469, 1973
- (40) Korting, G.W., H. Holzmann, N. Hoede: Bemerkungen zur Stromareaktion beim Melanom. Med. Welt 18: 1786-1794, 1967
- (41) Kromayer: Die Desmoplasie der Epithelzellen der menschlichen Haut. Mh. Dermat. 41: 477, 1905. zit. n. Miescher (62)
- (42) Kühnl-Petzoldt, Chr.: Superficial Spreading Melanoma: Histological Findings and Problems of Differentiation. Arch. Derm. Res. 250: 309-321, 1974
- (43) Kühnl-Petzoldt, Chr., K.W. Kalkoff: Neuklassifizierung des malignen Melanoms. Med. Klin. 71: 1707-1715, 1976

- (44) Kühnl-Petzoldt, Chr.: Probleme bei der Verschlüsselung histologischer Befunde, erläutert am Malignen Melanom. Z. Hautkr. 51: (Suppl. 2) 30-32, 1976
- (45) Kwittken, J., L. Negri: Malignant Blue Nevus. Arch. Derm. 94: 64-69, 1966
- (46) Labrecque, P.G., C.-H. Hu, R.K. Winkelmann: On the Nature of Desmoplastic Melanoma. Cancer 38: 1205-1213, 1976
- (47) Larsen, T.E., T.H. Grude: A Retrospective Histological Study of 669 Cases of Primary Cutaneous Malignant Melanoma in Clinical Stage I. 1. Histological Classification, Sex and Age of the Patients, Localization of Tumor and Prognosis. Acta path. microbiol. scand., Sect. A. 86: 437-450, 1978
- (48) Larsen, T.E., T.H. Grude: A Retrospective Histological Study of 669 Cases of Primary Cutaneous Malignant Melanoma in Clinical Stage I. 2. The Relation of Cell Type, Pigmentation, Atypia and Mitotic Count to Histological Type and Prognosis. Acta path. microbiol. Scand. Sect. A 86: 513-522, 1978
- (49) Larsen, T.E., T.H. Grude: A Retrospective Histological Study of 669 Cases of Primary Cutaneous Malignant Melanoma in Clinical Stage I. 3. The Relation between the Tumor-associated Lymphocyte Infiltration and Age and Sex, Tumor Cell Type, Pigmentation, Cellular Atypia, Mitotic Count, Depth of Invasion, Ulceration Tumor Type and Prognosis. Acta path. microbiol. Scand. Sect. A 86: 523-530, 1978
- (50) Larsen, T.E.: The Classification of Primary Cutaneous Malignant Melanoma. A Prospective Study of 60 Cases using Clark's Classification. Acta path. microbiol. scand. Sect. A 86: 451-459, 1978
- (51) Lopansri, S., M.C. Mihm: Clinical and Pathological Correlation of Malignant Melanoma. J. cutan. Path. 6: 180-194, 1979
- (52) Lund, H.Z., J.M. Kraus: Melanotic Tumors of the Skin. In: Atlas of Tumor Pathology, Section 1, Fasc. 3. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1962

- (53) MacDonald, A.B.: Incidence and Epidemiology of Melanoma in Texas. In: Neoplasmas of the Skin and Malignant Melanomas. Houston, Texas 1975
- (54) Magnus, K.: Incidence of Malignant Melanoma of the Skin in Norway, 1955-1970. Cancer 32: 1275-1286, 1973
- (55) Mahrle, C., R. Bolling, H. Gartmann: Verruköses Lentigo maligna-Melanom (Spontane Regression und simultane Neubildung eines Zweittumors). Z. Hautkr. 52: 897-905, 1977
- (56) Masson, R.: My Conception of Cellular Nevi. Cancer 4: 9-38, 1951
- (57) McGovern, V.J., R.A. Caldwell, C.A. Duncan, L.R. Finlay-Jones, E.G. Hardy, J.D. Hicks, J.H. Little, R.L. Quinn: Moles and Malignant Melanoma: Terminology and Classification. Med. J. Aust. 1: 123-125, 1967
- (58) McGovern, V.J.: The Classification of Melanoma and its Relationship with Prognosis. Pathology 2: 85-97, 1970
- (59) McGovern, V.J., M.C. Mihm, C.Bailly, J.C. Booth, W.H. Clark, A.J. Cochran, E.G. Hardy, A. Levens, M.G. Lewis, J.H. Little, G.W. Milton: The Classification of Malignant Melanoma and its Histological Reporting. Cancer 32: 1446-1457, 1973
- (60) McGovern, V.J.: Epidemeological Aspects of Melanoma: A Review. Pathology 2: 233-234, 1977
- (61) McGovern, V.J., H.M. Shaw, G.W. Milton, G.A. Farago: Prognostic Significance of the Histological Features of Malignant Melanoma. Histopathology 3: 385-393, 1979
- (62) Miescher, G.: Melanom. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. 12/III, Berlin 1933
- (63) Mishima, Y.: Melanosis Circumscripta Praecancerosa (Dubreuilh). J. invest. Derm. 34: 361-375, 1960
- (64) Mishima, Y.: Melanozytic and Nevocytic Malignant Melanomas. Cancer 20: 632-649, 1967

- (65) Oberndorfer, J.: Die klinische Relevanz der histologischen Typdiagnose maligner Melanome in Erlangen (1967-1978). Med. Diss. Erlangen (in Vorbereitung)
- (66) Pack, G.T., N. Lenson, D.M. Gerber: Regional Distribution of Moles and Melanomas. Arch. Surg. 65: 862-870, 1952
- (67) Paul, E.: Lentigo maligna an der Glans penis. Differenzierung mit einer neuen Methode. Hautarzt 27: 599-602, 1976
- (68) Pinkus, H., Y. Mishima: Benign and Precancerous Nonnevoid Melanocytic Tumors. Ann. N. Y. Acad. Sci. 100: 256-268, 1963
- (69) Pinkus, H.: Fehl- und Neubildungen der Pigmentzellen. In: Doerr, W., G. Seifert, E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie Bd. 7, Berlin 1973
- (70) Reed, R.J., H. Ichinose, W.H. Clark, M.C. Mihm: Common and Uncommon Melanocytic Nevi and Borderline Melanomas. Semin. Oncol. 2: 119-147, 1975
- (71) Smith: Histopathology and Behavior of Malignant Melanoma. In: Neoplasmas of the Skin and Malignant Melanomas. Houston, Texas 1975
- (72) Ten Seldam, R.J.E.: Histological Typing of Skin Tumors. Geneva 1974
- (73) Tonak, J., P. Hermanek, O.P. Hornstein, F. Weidner: Therapie des malignen Melanoms bei klinischen Stadien I und II. Dtsch. med. Wschr. 101: 435-440, 1976
- (74) Tonak, J., P. Hermanek, H. Groitl: Malignant Melanoma: Microstages and Individualized Therapy. Aust. N.Z. J. Surg. 48: 282-286, 1978
- (75) Tonak, J., S. Hoferichter, S. Altendorf: Erlanger Therapieschema - Grundlagen, Ergebnisse, und Behandlung von Rezidiven. In: Tonak J., F. Weidner(Hg.): Das Maligne Melanom der Haut. Erlangen, Perimed-Verlag, 1980
- (76) Vichow, R.: Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2, Berlin 1864, zit. n. Miescher (62)

- (77) Weidner, F., O.P. Hornstein: Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der "Stromareaktion" beim malignen Melanom. II. Entzündliches Infiltrat und Prognose. Virchows Arch. A (path. Anat.) 359: 77-85, 1973.
- (78) Werner, M., S.H. Brooks, R. Wette: Strategy for cost-effective laboratory testing. Human Path. 4: 17-30, 1979

Lebenslauf

Ich, Hans-Peter Sinn, wurde am 16. April 1957 als drittes Kind des Diplomingenieurs Gerhard Sinn und seiner Frau, der Apothekerin Lieselotte Sinn, geboren. In den Jahren 1963 - 1967 besuchte ich in Erlangen die Grundschule (Loschgeschule) und danach, von 1967 - 1976, das Gymnasium (Gymnasium Fridericianum). Im Juni 1976 legte ich die Abiturprüfung erfolgreich ab, und wurde am 1. Juli 1976 zur Ableistung des Grundwehrdienstes zur Bundeswehr einberufen. Am 4. November 1976 wurde ich zur Aufnahme des Medizinstudiums vorzeitig entlassen. Die ersten sechs Semester studierte ich an der FAU Erlangen-Nürnberg (ärztliche Vorprüfung im August 1978, erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1979), und wechselte dann an die TU München, wo ich weitere sechs Semester studierte und abschloß (zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1981, dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt im Oktober 1982). Zum 1. Dezember 1982 wurde ich zur Ableistung des restlichen Grundwehrdienstes mit dem vorläufigen Dienstgrad Stabsarzt erneut zur Bundeswehr einberufen, und werde voraussichtlich zum 26. Oktober 1983 entlassen.

Rathsberg, den 16. Januar 1983

